

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

370

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

DEMARTY, épouse CLIPET Michèle, Marie, Cécile

née le 7 Février 1943, à Montauban (T.-&-G.)

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le

LE CLOMIPHÈNE :
EXPÉRIMENTATION CLINIQUE CHEZ 46 PATIENTES.

Président : Mr. R. MERGER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DEMARTY, épouse CLIPET Michèle, Marie, Cécile

née le 7 Février 1943, à Montauban (T.-&-G.)

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le

LE CLOMIPHÈNE : EXPÉRIMENTATION CLINIQUE CHEZ 46 PATIENTES.

Président : Mr. R. MERGER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6^e)

1970



A MES DEUX FILLES

A MON MARI

A MES FRÈRES ET SŒUR

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur R. M E R G E R

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a guidé mes débuts, en
tant qu'Externe dans son
Service de l'Hôpital Saint-
Antoine.

Qu'il trouve ici l'expression
de ma respectueuse considéra-
tion et mes remerciements pour
le très grand honneur qu'il
m'a fait en acceptant la pré-
sidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. MUSSET

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui, par son enseignement bien-
veillant, m'a permis de décou-
vrir, d'apprécier et d'aimer la
pratique gynécologique.

Qu'il daigne trouver ici
l'expression de ma profonde
gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean BELAÏSCH

Gynécologue

Chef du Centre de Stérilité de l'Hôtel-Dieu

qui a bien voulu me confier
le sujet de cette thèse et
m'aider dans son élaboration.

Pour son enseignement sans
cesse renouvelé, qu'il veuille
bien trouver ici l'expression
de mes plus sincères remercie-
ments.

A MES MAÎTRES D ' EXTERNAT

- Monsieur le Docteur WELTI
- Monsieur le Professeur KÜSS
- Monsieur le Docteur MANDE
- Monsieur le Docteur COUINAUD
- Monsieur le Docteur CAILLE

LE CLOMIPHÈNE :

EXPERIMENTATION CLINIQUE CHEZ QUARANTE-SIX PATIENTES:

ABRÉVIATIONS

H S G	= Hystéro-salpingographie
H C G	= Hormones Gonadotrophines Chorioniques
E O	= Ethynil-Oestradiol
Pg	= Prénandiol
Pgt	= Prégantriol
O ₃	= Destriol
O ₁ + O ₂	= Oestrone + Oestradiol
A + E	= Androstérone + Etiocholanolone
17 Céto	= 17 Cétostéroïdes
17-OH	= 17 Hydroxystéroïdes
D H A	= Déhydro-androstérone
Cr	= Créatinine
St-Frein	= Stimulation-Freinage
PhSt	= Phénol-Stéroïdes

UNITES DE DOSAGE

Créatinine g / 24 heures

Pg mg

Pgt mg

O₃ µg

O₁ + O₂ µg

A + E mg

17-OH mg

17-Céto mg

DHA mg

Ph St µg

P L A N

I - INTRODUCTION.

II - CARACTERE CHIMIQUE ET METABOLISME.

III- EXPERIMENTATION ANIMALE.

IV - EXPERIMENTATION CLINIQUE

V - RESULTATS OBTENUS CHEZ 46 PATIENTES.

1°- Choix des malades. Contre-indications.

2°- Mode d'utilisation. Posologie.

3°- Méthodes de surveillance clinique et biologique des effets du Clomiphène.

4°- Etude de 46 cas.
Tableaux.

5°- Analyse des résultats.

6°- Effets secondaires.

VI - MODE D'ACTION.

VII- CONCLUSIONS.

C h a p i t r e I

INTRODUCTION

Le CLOMID ou citrate de clomiphène est un nouveau corps chimique non stéroïdien, capable de déclencher l'ovulation chez un certain nombre de femmes soigneusement choisies, présentant une anovulation.

Le Clomiphène (MRL 41) est de structure voisine de celle du TACE, oestrogène non stéroïdien. Il s'est montré efficace à des doses de 50 à 100 mg par jour en cure de 5 jours.

Ce n'est pas un oestrogène : il ne détermine pas la maturation de la muqueuse vaginale atrophique de la femme ménopausée ; ce n'est pas une progestérone : il ne provoque pas d'hémorragie après un traitement de 5 jours chez des aménorrhéiques ; et ce n'est pas un gluco-corticoïde : il ne supprime pas la fonction surrénalienne.

Chez l'animal, on a montré son activité anti-fécondante. Par contre, chez la femme, présentant une aménorrhée fonctionnelle, atteinte ou non d'hirsutisme, il est capable de déclencher des cycles ovulatoires.

On pense aujourd'hui que le Clomiphène agit au niveau de l'hypophyse par l'intermédiaire de l'hypothalamus, en stimulant la sécrétion des gonadotrophines.

Chapitre II

CARACTERE CHIMIQUE ET METABOLISME

Le citrate de Clomiphène ou MRL 41 est un corps chimique voisin du Chlorotrianisène (TACE), oestrogène synthétique non stéroïdien d'action prolongée.

Il se rapproche par sa structure chimique du MER 25, du MER 29 ou Triparanol (inhibiteur de la synthèse du cholestérol) et du Stilboestrol.

Sa formule développée est la suivante :



Le Clomiphène est administré par voie orale.

Le métabolisme de ce produit a été étudié chez la rate et chez la femme à l'aide du Clomiphène C₁₄. Il a été montré qu'il existe un cycle entéro-hépatique et que son élimination se fait surtout par voie biliaire. A partir de ce "pool" entéro-hépatique, le Clomiphène ou ses métabolites est lentement excrété. Il a été retrouvé dans les fécès six semaines après l'administration des taux élevés de Clomiphène, ce qui, pour certains auteurs, expliquerait l'effet retard du produit (45).

Chapitre III

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Elle a été pratiquée pour la première fois en 1960, par HOLTKAMP et ses collaborateurs, chez le rat (1).

1°- Action sur l'axe hypophyso-gonadique.

Il a été montré que :

Le Clomiphène est un inhibiteur puissant des Gonadotrophines hypophysaires endogènes, mais reste sans effet sur les Gonadotrophines exogènes d'apport, comme le montrent les expériences suivantes :

- Chez la rate femelle en parabiose (un animal castré et un partenaire intact), le Clomiphène à la dose de 0,3 mg/kg/j. inhibe le développement ovarien. Il suspend le cycle oestral des rates traitées, mais il n'empêche pas l'action des gonadotrophines exogènes injectées à l'animal.

Cette action disparaît lors d'un taux d'utilisation inférieur à 0,1 mg/kg/j.

- De plus, alors que les oestrogènes font baisser le taux des gonadotrophines intra-hypophysaires, le Clomiphène n'a aucune action identique.

On peut donc penser que le Clomiphène n'agit pas directement sur l'hypophyse, mais qu'il intervient probablement sur la libération des gonadotrophines par l'intermédiaire d'un relais hypothalamique.

2°- Action oestrogénique et anti-oestrogénique.

a)- Sur les récepteurs vaginaux et utérins, le Clomiphène a un double effet chez la souris impubère :

- . Utilisé seul : effet oestrogénique faible.
- . Associé aux oestrogènes : effet anti-oestrogénique.

Il faudra tenir compte de ce fait chez la femme où se discutera la nécessité ou non d'une préparation de l'endomètre.

b)- Chez la guenon castrée, le Clomiphène a déterminé une légère augmentation de la kératinisation de la muqueuse vaginale, mais n'a pas réussi à provoquer une hémorragie de privation de type oestrogénique.

Tous ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

3°- Action sur la gravidité.

Chez la ratte, le Clomiphène utilisé du 1er au 7me jour inhibe l'implantation de l'oeuf ; du 8me au 12me jour, il détermine la mort d'un certain nombre d'embryons, et l'augmentation, en relation avec la dose, de la fréquence des malformations.

Au moment de la parturition, l'action du Clomiphène est incertaine. Il semble cependant déterminer de nombreuses morts foetales (BARNES n'affirme pas qu'elles soient liées à l'action du produit.) (2).

4°- Chez le mâle.

Le Clomiphène agit chez l'animal impubère en inhibant plus ou moins le développement des organes sexuels et de leurs annexes.

Chez l'animal pubère, il provoque une diminu-

tion sensible de la fertilité.

5°- Sur les autres métabolismes.

Le Clomiphène reste sans effet :

- pas d'action progestative ou antiprogestative.
- pas d'action androgénique ou anti-androgénique.
- pas d'action sur l'axe hypophyso-thyroïdien.
- pas d'action sur l'axe hypophyso-surrénalien.
- pas d'effet sur le sang ou les métabolismes généraux, si ce n'est une baisse transitoire de la tension artérielle constatée chez le chien anesthésié.

6°- Toxicité.

- La dose léthale/5 est de 1.700 mg/kg per os pour la souris.

- Chez le chien, des convulsions apparaissent après l'injection intra-veineuse de 50 mg/kg et la mort survient par suite d'insuffisance respiratoire après injection de 120 mg/kg.

- En administrant à des rats, pendant 53 semaines, des doses de 5,15 à 40 mg/kg/j., dans la ration alimentaire, on a déterminé une diminution du taux de croissance et de la consommation alimentaire et des modifications du système génital en rapport avec l'inhibition des gonadotrophines. Quelques-uns ont présenté une chute des poils et d'autres des cataractes sous-capsulaires.

N.B.- Il est à noter, dès à présent, qu'on a obtenu avec le Clomiphène des divergences entre les résultats obtenus en pharmacologie animale et en pharmacologie humaine.

C h a p i t r e I V

EXPERIMENTATION CLINIQUE

C'est GREENBLATT, en 1961, qui, le premier, alors qu'il expérimentait ce produit avec une arrière-pensée d'action contraceptive, révéla dans un rapport préliminaire (3) l'effet inducteur de l'ovulation du Clomiphène. Sur 36 femmes présentant une aménorrhée fonctionnelle ou secondaire, il a déclenché chez 28 d'entre elles des cycles ovulatoires (courbe thermique, biopsie d'endomètre, présence d'un molimen prémenstruel) (4).

En 1962, GREENBLATT obtint des résultats chez des femmes présentant des syndromes de Stein-Leventhal et des métrorragies par alutéinie. Sur 96 femmes traitées, 75 ont présenté une ovulation et il y a eu parmi elles 11 grossesses (5). Pour cet auteur, le Clomiphène agit soit directement sur l'axe hypophyso-hypo-thalamique, soit par compétition avec les oestrogènes naturels en levant la freination hypophysaire des oestrogènes.

La même année, SMITH et ses collaborateurs s'attachent à l'étude du mode d'action du Clomiphène (18).

En 1963, KAISER obtint une grossesse consécutive à une ovulation déclenchée par le Clomiphène chez une femme présentant un syndrome de Chiari-Frommel depuis 8 ans (6).

PAYNE et KAROW rapportent, en 1963, 38 ovulations, dont 14 conceptions, chez 63 femmes présentant une stérilité par trouble de la fonction ovarienne et

soumises au traitement par le Clomiphène (7).

La même année encore, WHITELAW (8), puis CHARLES, BARR et EVAN (9) traitent avec succès des cas de stérilité par hyperplasie kystique de l'endomètre ou endomètre prolifératif, tous confirmés par biopsie d'endomètre et hystérogaphie. WHITELAW obtint 2 grossesses chez 5 femmes mariées (8).

En 1964, VORYS, GANTT, HAMWI, COPELAND et ULLERY (10) rapportent 26 ovulations obtenues chez 32 femmes recevant du Clomiphène.

En Europe, c'est en Allemagne que ZANDER et BUNTRU (11) traitent les premiers 50 femmes par le Clomiphène.

En 1965, WALL, FRANKLIN, KAUFMAN et KAPLAN (12) s'attachent à l'étude des endomètres de 56 femmes traitées : 49 ont, après une cure de Clomiphène, une muqueuse sécrétoire. Chez 9 femmes présentant une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre, ils obtinrent une régression de l'hyperplasie dans 8 cas.

La même année, PILDES obtint 18 ovulations dont 4 grossesses (13), chez 36 femmes traitées ; puis JONES et MORAES RUEHSEN font cas de 9 ovulations dont 4 grossesses chez 14 femmes ayant une anovulation (14).

En Grande-Bretagne, CHARLES, BARR, BROWN, FOTHERBY et LORAIN (15), ainsi qu'en Suisse VOEGEL, BERGNER, GEISENDORF, LEDERREY et RIOTTON (16), et MIGLIAVACEA et CHIARA en Italie publient les premiers résultats obtenus avec le Clomiphène.

Enfin, en France, c'est BRET qui expérimenta ce produit pour la première fois en 1964 et obtint 5 grossesses chez 14 femmes traitées (19). En 1967, BRET fait état de 15 grossesses chez 45 patientes complètement explorées et régulièrement suivies (20).

Depuis, les travaux sont nombreux, s'attachant

à étudier principalement le mode et le site d'action du Clomiphène. On peut citer les expérimentations de JOHNSON (25), BISHOP (23), DICKY (24), LORAIN (27), KELLER (28), WHITELAW (22), IGARASHI (21) et TSUYUGUCHI (26).

En France, plus récemment, BRET et COIFFARD (29), d'une part, et ANCLA et DE BRUX (30), d'autre part, ont étudié l'action du Clomiphène sur les éliminations hormonales des stéroïdes, des F.S.H. et la réponse de l'endomètre en microscopie optique et électronique. Le produit a été expérimenté en clinique par plusieurs auteurs : ALBEAUX-FERNET (31), MAUVAIS-JARVIS (32), BRICAIRE (33), NETTER (34-35), SALOMON (36-37), BELAÏSCH (38-39), BERNARD (40-41).

Chapitre V

RESULTATS OBTENUS CHEZ QUARANTE-SIX PATIENTES

1°- CHOIX DES MALADES ET CONTRE-INDICATIONS.

Le traitement par le Clomiphène est indiqué dans toutes les anovulations, à condition que l'ovaire contienne des follicules et que l'hypophyse soit intacte :

- aménorrhée d'origine hypothalamique I ou II avec G.U. normales ;
- spanioménorrhée d'origine haute ou ovarienne (syndrome de Stein-Leventhal) ;
- anovulations avec conservation d'une certaine activité oestrogénique ;

enfin, dans toutes les insuffisances lutéales et les stérilités endocriniennes : ici, l'anomalie de la fonction ovarienne peut être due soit à une hyporéceptivité ovarienne, soit à une déficience de la stimulation hypophyso-hypothalamique par "hypotonie hypo-thalamique".

Au total, on cherche à traiter, d'une part les troubles primitifs de la fonction ovarienne et, d'autre part, les déséquilibres endocriniens de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Dans les deux cas, le but recherché est le même :

- favoriser la pleine maturation d'un follicule ovarien, libérer un ovocyte qui sera apte à être fécondé, et induire la formation d'un corps jaune normal.

Avant d'entreprendre le traitement d'une stérilité, il faut avant tout éliminer tous les obstacles mécaniques à la grossesse.

Il faut s'assurer que des troubles thyroïdiens ou surrénaux ne sont pas à l'origine de la stérilité.

L'examen de la fonction hépatique doit toujours précéder le traitement, de même qu'un examen pelvien complet. On ne doit pas administrer le Clomiphène en présence d'un kyste ovarien, car une augmentation du volume ovarien peut résulter du traitement.

Dans certains cas, il est préférable de pratiquer une biopsie d'endomètre au préalable, chez les patientes présentant des troubles anovulatoires et des hémorragies anormales, en raison de l'existence possible de lésions considérées comme malignes par certains dans de tels cas.

Les contre-indications au traitement par le Clomiphène sont alors faciles à déduire :

- les tumeurs endocrâniennes ;
- l'absence de follicules dans les ovaires ;
- les stérilités par obstacle mécanique, tubaire, utérin ou cervical ;
- les affections hépato-biliaires ;
- les anomalies de la crase sanguine déterminant des hémorragies ;
- les troubles visuels ;
- et enfin la grossesse.
- D'autre part, le spermogramme du mari doit être normal pour entreprendre un tel traitement.

Trois limitations doivent toujours être précisées aux malades :

- Le risque de grossesses multiples : il est 10 fois plus grand que normalement, lorsque le Clomiphène a été administré au cours du cycle même de la fécondation. On peut demander aux patientes qui les craindraient d'éviter les rapports fécondants pendant le cycle traité.

- Le risque de malformations congénitales : il est plus élevé chez les enfants de femmes traitées pour stérilité que normalement. En fait, le risque d'anomalies est probablement très diminué, depuis l'emploi du produit en cures courtes et à posologie faible.

- Le risque de kystes ovariens à développement brutal : aussi la malade doit être surveillée régulièrement pendant le traitement.

2°- MODE D'UTILISATION DU CLOMIPHÈNE - POSOLOGIE.

Le citrate de Clomiphène se présente, pour son utilisation thérapeutique, sous l'aspect de comprimés sécables beiges dosés à 50 mg.

Il a été utilisé en cures discontinues de 10 à 20 jours, avec des doses allant de 75 à 100 mg/j. du 5^{me} au 25^{me} jour du cycle, par la plupart des premiers expérimentateurs. Certains, tels que GREENBLATT, ZANDER et BUNTRU, l'ont employé en traitement prolongé pendant 30 à 80 jours, avec des doses journalières de 75 à 100 mg.

VORYS a proposé une posologie de 100 mg/j. pendant 20 jours chez les aménorrhéiques, et 200 mg/j. pendant 10 jours au cours des cycles anovulatoires ou avec corps jaune abortif, en cures répétées de 4 à 8 fois.

Actuellement, on préfère utiliser ce produit en cures plus courtes, en début de cycle, et avec des doses de 50 à 100 mg/j., en cures répétées au besoin.

Dans cette étude, le Clomiphène est prescrit pendant 5 jours à partir du quatrième jour du cycle, à raison de 50 ou 100 mg/j. selon les cas.

Dans les aménorrhées, on préfère, dans certains cas, n'administrer le Clomiphène qu'après un cycle

artificiel, dans le but d'améliorer la trophicité endométriale.

Dans les stérilités, on conseille à la patiente d'éviter les rapports fécondants le mois même de la prise du Clomiphène, si elle ne désire pas de jumeaux, car la chance d'avoir des jumeaux est multipliée par dix après la prise du produit.

Enfin, il faut éviter à tout prix l'administration de Clomiphène en période post-menstruelle, si la température ne s'est pas nettement abaissée, étant donné son danger d'utilisation lors d'une grossesse débutante.

3°- METHODES DE SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES EFFETS DU CLOMIPHENE.

1)- On demande à la patiente de noter sa température matinale, afin d'établir une courbe thermique qui permettra de noter le jour du décalage thermique et la durée du corps jaune.

2)- On pratique, dans certains cas, un test Clomiphène + HCG (Hormones Gonadotrophines Chorioniques) + DXM (Dexaméthazone), c'est-à-dire que, dès le 2^e ou 3^e jour de la montée thermique suivant la fin de la prise du produit, et après avoir contrôlé le volume ovarien, on fait une épreuve de stimulation-freinage en donnant 3 mg par jour de DXM pendant 6 jours et en prescrivant 1 injection intra-musculaire de 5.000 U. de HCG les 1^{er}, 3^e et 5^e jours du traitement ; le 6^e jour, on recueille les urines de 24 heures et les éliminations hormonales sont étudiées au Laboratoire d'Hormonologie du Pr. JAYLE.

On pense que l'association Clomiphène-HCG peut favoriser la survenue d'une grossesse dans le cas de stérilité. On administre les HCG, le plus souvent après le décalage thermique, si le volume

ovarien n'est pas excessif ; mais nous avons tenté d'injecter les HCG avant ce décalage, lorsque l'examen clinique permettait de penser qu'un follicule était parvenu à maturité et qu'on avait des raisons de croire que la libération endogène de LH pouvait ne pas être adéquate. On obtient ainsi une réponse positive là où le Clomiphène seul avait été inefficace (Cas 46). Cependant, cette attitude doit faire craindre deux inconvénients : d'une part, que le follicule ne soit pas encore mûr et que l'administration prématurée des HCG ne détermine qu'un corps jaune insuffisant ; d'autre part, qu'une hypertrophie ovarienne subite ne se constitue, car on ignore le degré de réceptivité auquel est parvenu l'ovaire stimulé par le Clomiphène (46).

3)- Après la prise du médicament, on demande à la patiente de signaler les douleurs pelviennes qu'elle pourrait ressentir éventuellement. Un examen gynécologique est nécessaire à plusieurs reprises, afin d'apprécier la présence de la glaire cervicale, ses caractères éventuels, et de pratiquer des tests de Hühner. On doit toujours rechercher avec soin une augmentation du volume ovarien et, si ce signe est positif, on s'abstiendra de prescrire des hormones gonadotrophines chorioniques.

4)- La lecture de la courbe thermique n'est pas toujours aisée, en raison d'une hyperthermie fréquente pendant la prise du médicament.

4°- ÉTUDE DE QUARANTE-SIX CAS.

Chez 46 femmes, le Clomiphène a été prescrit en cure courte de 5 jours, à raison de 50 mg ou 100 mg par jour, et exceptionnellement 150 mg.

Sur 46 femmes :

- 39 ont consulté pour stérilité I ou II,

- 4 pour aménorrhée II,
- 3 pour troubles des règles.

10 autres patientes ont reçu du Clomiphène, mais ne sont pas revenues.

Cette étude a été faite en 1968-69, dans le Service de Gynécologie de l'Hôtel-Dieu.

OBSERVATION N° 1

Madame Y... Gilberte, âgée de 21 ans, consulte en Mars 1966 pour une stérilité primaire. Dans ses antécédents, on relève, après des premières règles à 14 ans, des cycles irréguliers et prolongés avec une dysménorrhée primaire. De plus, une pleurésie tuberculeuse à l'âge de 6 ans, puis à l'âge de 14 ans, traitées toutes deux en sanatorium. Malgré cela, l'HSG ne montre aucune anomalie.

L'examen génital et les dosages hormonaux sont normaux. Le spermogramme du mari est moyen. Le test de Hühner est bon. La courbe thermique, faite pendant deux ans, montre à plusieurs reprises des cycles anovulatoires. Une injection de 10 mg de Valérianate d'oestradiol a entraîné une anovulation et des hémorragies abondantes, mais prolongées pendant deux mois.

On pratique une première cure de Clomiphène 50 mg pendant 5 jours, à partir du 7e jour du cycle (le cycle précédent ayant été très long). Le 4e jour de l'épreuve, les ovaires ne sont pas perçus et le col laisse s'écouler très peu de glaire. Au 7e jour, il n'y a rien d'anormal. La montée thermique se produit au 17e jour et le plateau se maintient au-dessus de 37° pendant 16 jours. Au 3e jour de la montée, on a pratiqué un test de stimulation par HCG (5.000 u.) et les dosages sont les suivants :

Pg = 7 mg / 24 h.
Pgt = 2,2 mg
O₃ = 25 µg
O₁+O₂ = 50 µg

On a donc obtenu un excellent corps jaune pseudogestatif.

Le cycle suivant, le décalage thermique se fait entre le 18e et le 19e jour, et la température s'élève au-dessus de 37° pendant plus de 25 jours. On aide au maintien de la grossesse supposée par un traitement par EO et HCG.

Au bout de six semaines, l'utérus est globuleux, la grossesse est confirmée par les dosages hormonaux (Phénolstéroïdes = 105 γ ; Prénandiol = 9,5 mg).

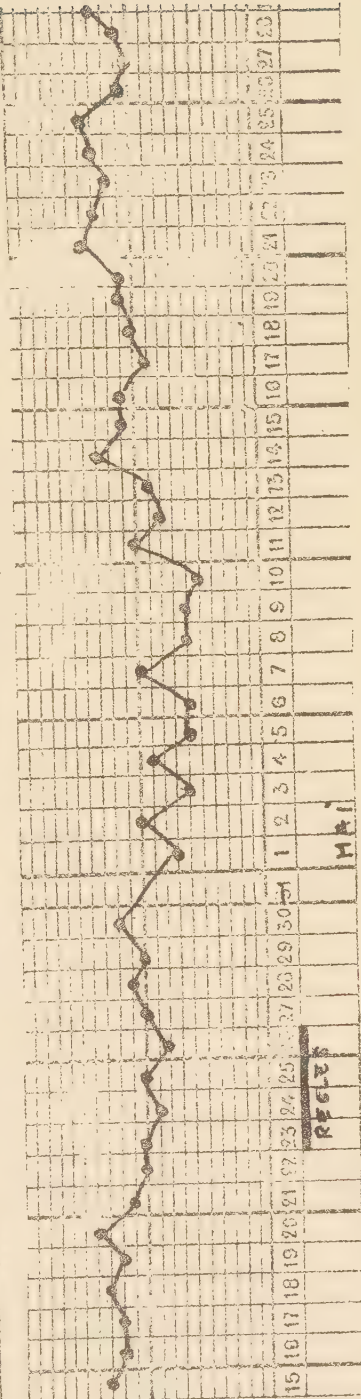
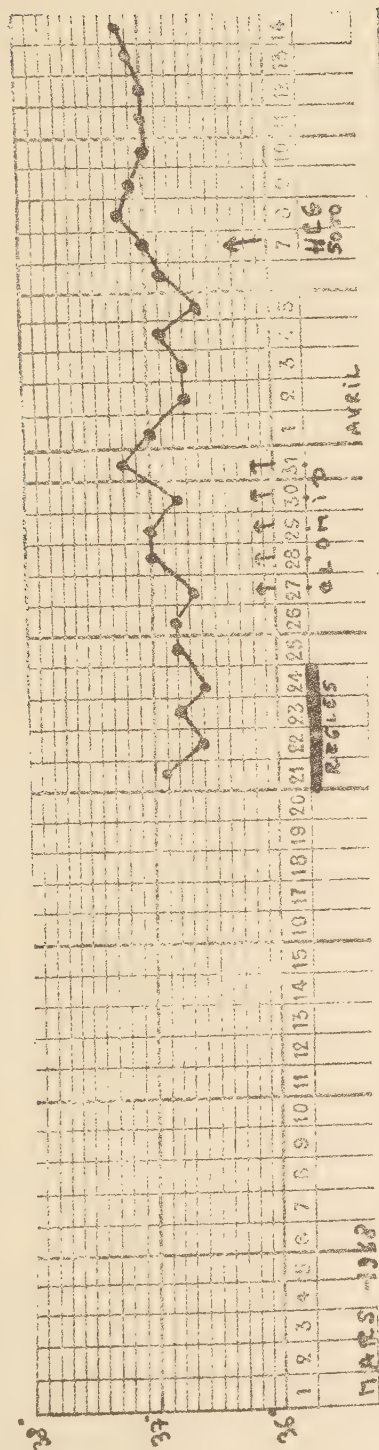
On poursuit un traitement par EO, Distilbène et Tocogestan. La grossesse se déroule normalement et l'accouchement se produit au terme de 8 mois $\frac{1}{2}$, et la patiente donne naissance à une fille de 3 kg, bien portante.

CONCLUSION : Grossesse le cycle suivant la prise du Clomiphène, chez une femme présentant une insuffisance progestéronique.

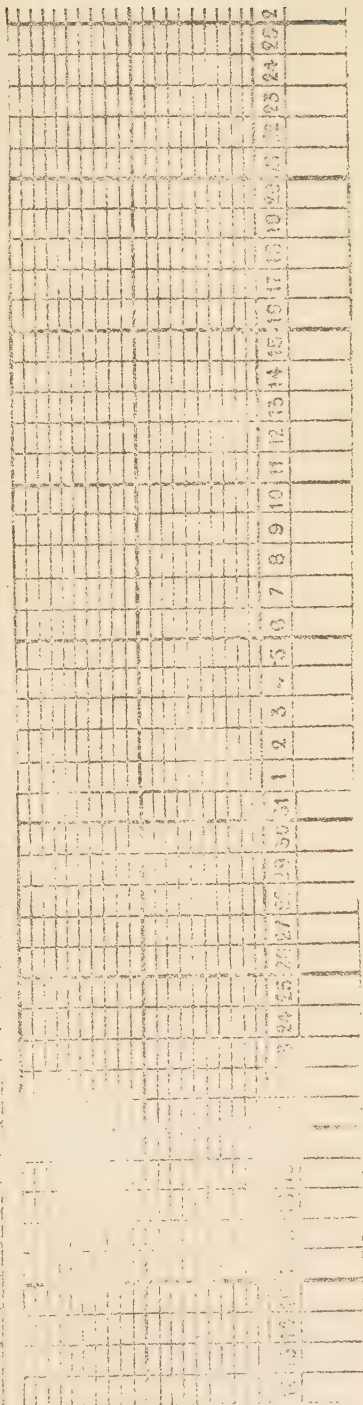
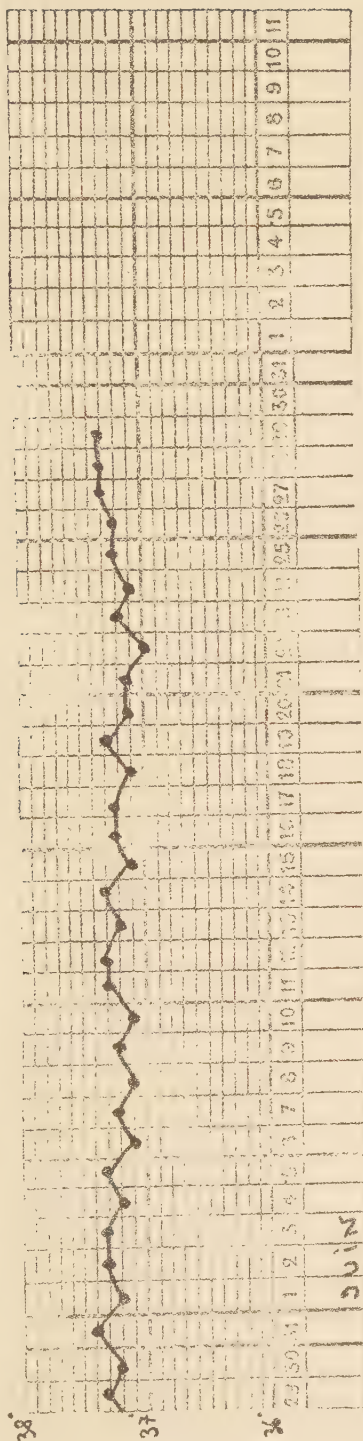
o

o o

OBSERVATION N° 1 - Y... Gilberte (1)



OBSERVATION N° 1 - Y... Gilberte (2)



OBSERVATION N° 2

Madame P... Jacqueline, âgée de 33 ans, consulte en Décembre 1966 pour une stérilité primaire.

Elle est réglée depuis l'âge de 12 ans, a des cycles réguliers de 26 à 28 jours et a des règles de 2 à 3 jours. Dans ses antécédents, on relève une primo-infection à 12 ans avec une image ganglionnaire, non traitée ; mais à l'HSG, on ne trouve pas de signes de tuberculose génitale ; on trouve, par contre, un utérus de type hypoplasique en T avec un col et un isthme fin. Les trompes sont parfaites.

Une biopsie d'endomètre au 4e jour du plateau thermique montre un état folliculino-lutéinique avec une action lutéale peu marquée pour la date du prélèvement. Les dosages hormonaux sont normaux.

Une épreuve de stimulation-freinage, faite en phase hyperthermique au Laboratoire du Pr. JAYLE, donne les résultats suivants :

Créatinine = 1,59 g/24 h.
Progestérone = 4 mg/24 h.
Prégnantriol = 1,7 mg
Oestriol = 50 µg
Oestrone + Oestradiol = 20 µg
Androstérone + Etiocholanolone = 2,6 mg
17-hydroxystéroïdes = 0,3 mg

donc, une insuffisance lutéale modérée et un taux A + E légèrement supérieur à la normale. (Les 17-céto étaient à 12,5 mg/24 h.).

Le spermogramme du mari est normal et les différents tests de Hühner pratiqués à plusieurs reprises chez sa femme sont bons.

La coelioscopie montre des organes génitaux sains, mais quelques adhérences péritonéales sur une trompe.

En raison des adhérences, de l'insuffisance du

corps jaune et de l'aspect un peu hypoplasique de l'utérus, on prescrit une injection de solution de Jacobson et un traitement oestrogéno-progestatif qui reste sans succès.

En Juin 1968, on décide une cure de Clomiphène. D.R. du 27 Mai. On donne 150 mg. de Clomiphène par jour pendant 5 jours, à partir du 6me jour. On ne connaît pas le jour du décalage thermique ni la durée du plateau thermique. Règles le 21 Juin, puis le 21 Juillet et le 18 Août.

En Octobre, la patiente présente des douleurs pelviennes, des nausées, une pollakiurie, une somnolence. A l'examen, le col est bleu et sec, l'utérus légèrement augmenté de volume. En raison de l'hypoplasie utérine, on prescrit : EO 150 μ /j., Distilbène 10 mg/j. et Tocogestan 1 injection I.M. tous les 4 jours. Les dosages hormonaux confirment la grossesse et sont normaux au bout de six semaines.

L'accouchement se fait par césarienne à terme. L'enfant pèse 3.200 g. C'est une fille, normale et bien portante.

CONCLUSION : Grossesse obtenue 2 cycles après la prise du Clomiphène, chez une femme présentant une insuffisance progestéronique.

OBSERVATION N° 3

Madame T... Marie-Thérèse, âgée de 34 ans, consulte en 1968 pour stérilité secondaire.

Elle est réglée depuis l'âge de 13 ans, régulièrement tous les mois pendant 5 jours. En 1964, elle a eu une salpingectomie gauche après une GEU. Le spermogramme du mari est normal et les différents tests de Hühner sont bons. L'HSG est normale (une seule trompe) et une insufflation a montré un passage de gaz dans la cavité péritonéale. La biopsie d'endomètre est normale. A la coelioscopie, on trouve un appareil génital normal avec une trompe droite sinueuse, où le bleu passe.

Les dosages hormonaux au 20e jour d'un cycle montrent une insuffisance oestrogénique, en Juillet 1968 :

Pg = 8,5 mg/24 h.
Phénolstéroïdes = 20 µg
17-Céto. = 9,5 mg
17-OH = 4 mg

Cette insuffisance oestrogénique est confirmée lors de l'épreuve de stimulation-freinage, en Septembre 1968 :

Pg = 11,5 mg/24 h.
Pgt = 1,3 mg
O₃ = 20 µg
O₁ + O₂ = 10 µg
A + E = 1,8 mg
17-OH = 1,2 mg

Les dernières règles normales sont du 25 Novembre 1968. La patiente prend 50 mg de Clomiphène par jour, du 4e au 8e jour inclus du cycle. La montée thermique se fait entre le 7 et le 8 Décembre, c'est-à-dire à la date normale, et reste élevée.

11 jours après la dernière prise de Clomiphène, on trouve à l'examen un gros ovaire à droite. Il n'y a pas de douleurs abdominales.

Le test Clomiphène + Stimulation par HCG (5.000 un. X 3 après la montée thermique) donne les résultats suivants :

Volume urinaire	950 ml/24 h.
Créatinine	1,20 g
Prégnandiol	18 mg
Prégnantriol	2 mg
Oestriol	15 µg
Oestrone + Oestradiol	20 µg

Un mois et demi après la prise du Clomiphène, on trouve encore un ovaire droit gros et kystique (taille d'une mandarine). L'ovaire gauche est mal perçu, l'utérus semble gravide. La grossesse est confirmée par l'élévation continuelle de la température et les dosages hormonaux :

Progestérone	16 mg
Phénolstéroïdes ..	105 γ

On donne, en raison de l'insuffisance folliculinique :

EO	100 γ/j.
Progestérone-Retard	250 mg

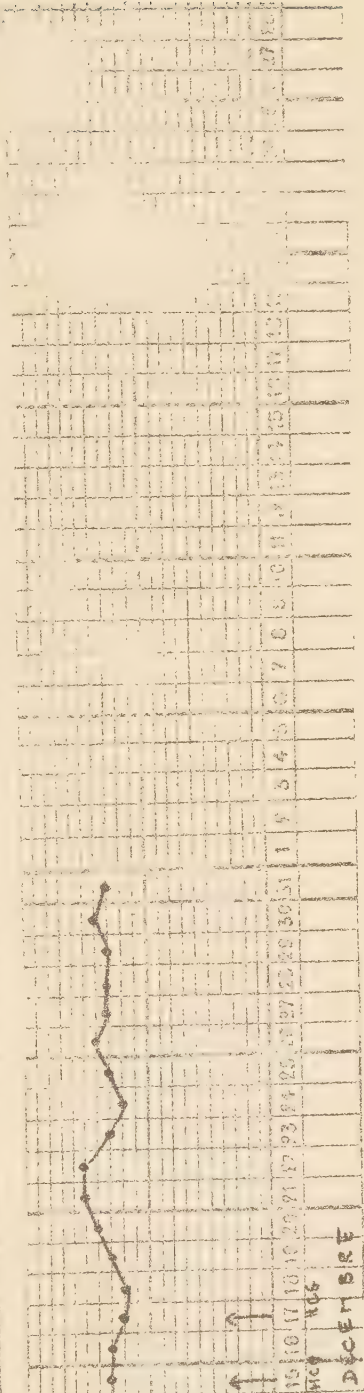
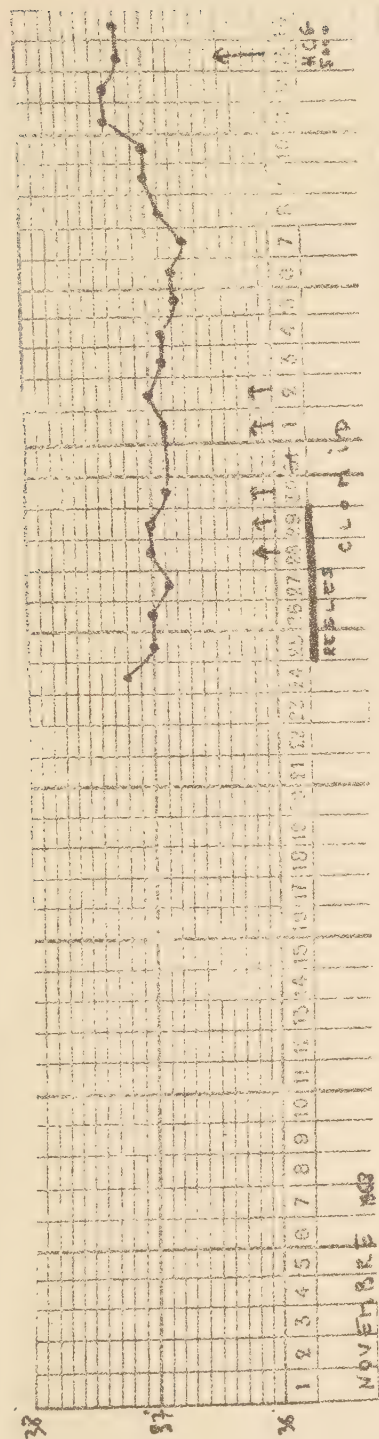
tous les 4 jours.

A la 11e semaine de la grossesse, la Progestérone est à 19,5 mg et les Phénolstéroïdes à 285 γ.

La grossesse se déroule normalement. L'accouchement a lieu au terme de la grossesse par césarienne. L'enfant de sexe féminin pèse 2.960 g. Il est bien portant.

CONCLUSION : Grossesse le cycle même de la prise du Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance folliculinique.

OBSERVATION N° 3 - T... Marie-Thérèse



OBSERVATION N° 4

Madame R... Charlette, âgée de 30 ans, mariée depuis 9 ans, consulte en 1966 pour stérilité primaire. Elle a eu ses premières règles à 12 ans $\frac{1}{2}$ et a des cycles réguliers.

La biopsie d'endomètre fait preuve d'une action lutéale faible. L'hystéroggraphie est normale, en dehors d'une injection vasculaire, inexpliquée. Le spermogramme est bon, le test de Hühner positif. Une épreuve de stimulation-freinage, pratiquée au 25e jour du cycle, met en évidence une insuffisance purement progestative.

Volume urinaire	780
Créatinine	1,08
Pg	4,5 mg/24 h.
Pgt	2 mg
O ₃	35 µg
O ₁ + O ₂	35 µg
A + E	2,8 mg
17-OH	0,6 mg

En Mai 1968, on fait une première cure de Clomiphène à raison de 1 comprimé à 50 mg pendant 5 jours. L'épreuve de stimulation-freinage, faite après le décalage thermique, est la suivante :

Volume urinaire	1.070)	
Créatinine	1,16)	
Pg	8 mg)	Après
Pgt	4 mg)	Clomiphène
O ₃	70 µg)	
O ₁ + O ₂	70 µg)	

En Décembre 1968, on tente une deuxième cure de Clomiphène à raison de 1 comprimé à 50 mg pendant 5 jours à partir du 4me jour du cycle. Le décalage thermique se fait le 17me jour et la température reste élevée.

On présume une grossesse et on prescrit EO, Progestérone-Retard et Tocogestan. A la 11me semai-

ne de grossesse, les dosages urinaires montrent des Phénolstéroïdes à 540 γ et du Prégnandiol à 14 mg/24 h. A la 20^{me} semaine, les dosages hormonaux sont normaux et la grossesse se déroule normalement.

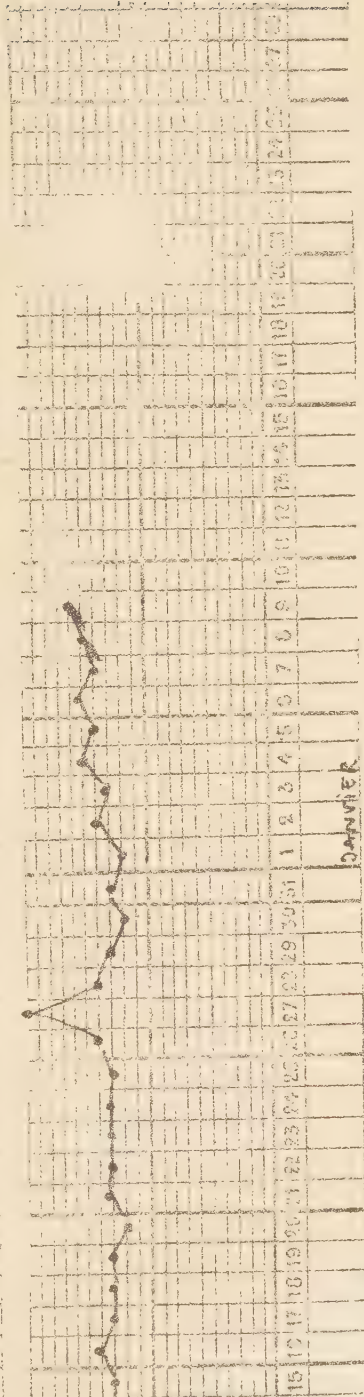
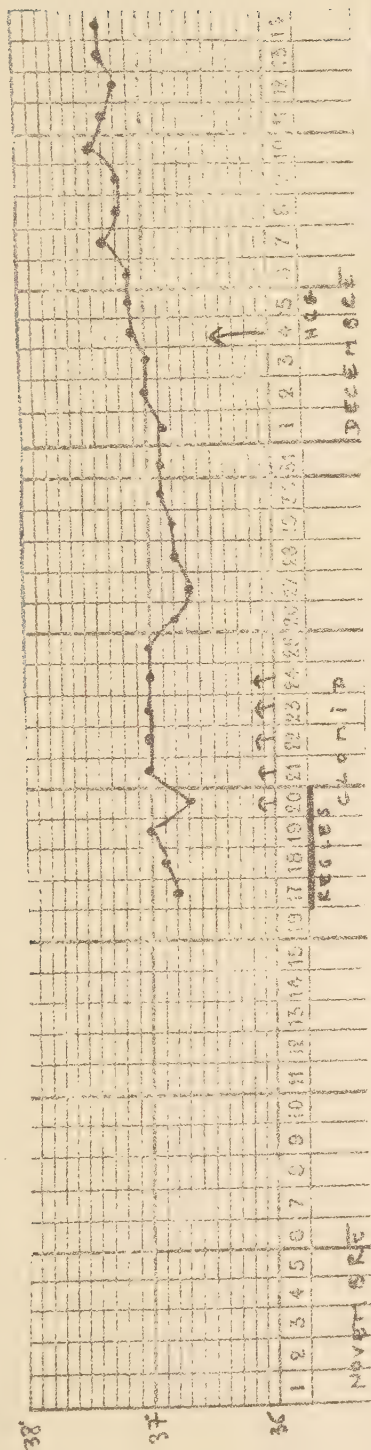
La patiente accouche à terme d'une fille. Quatre jours plus tard, l'enfant décède ; on ne connaît pas la cause du décès.

CONCLUSION : Grossesse le cycle même de la prise du Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance progestéronique. Décès de l'enfant inexpliqué.

o

o o

OBSERVATION N° 4 - R... Charlotte



OBSERVATION N° 5

Madame R... Andréa, âgée de 27 ans, consulte en Mai 1967 pour stérilité primaire. Elle a eu ses premières règles à 12 ans, puis toujours des cycles longs (36-38 jours) et quelquefois des épisodes d'aménorrhée à l'occasion d'événements psychologiques particuliers.

Le spermogramme du mari est excellent, ainsi que le test de Hühner. L'hystérosalpingographie est normale. Les dosages hormonaux de base sont normaux.

En Avril 1968 : Première cure de Clomiphène à raison de 100 mg par jour pendant 5 jours, à partir du 7e jour du cycle.

Au 10e jour, on note à l'examen : l'absence de glaire et une légère augmentation du volume ovarien à gauche. Le décalage thermique se fait le 22e jour et on administre 6 injections de 1.500 u.de HCG à partir du 3e jour de décalage.

Après une phase hyperthermique de 18 jours, les règles surviennent.

Le cycle suivant, après un décalage thermique au 27e jour, la température reste élevée pendant 6 semaines. La grossesse est confirmée avec cependant une insuffisance folliculo-lutéinique.

Malgré un traitement hormonal, la patiente fait une FCS au terme de 7 semaines.

Deuxième cure de Clomiphène en Décembre 1968, sans succès de grossesse.

Troisième cure en Février 1969 (100 mg pendant 5 jours) : après un décalage thermique au 25e jour d'un cycle de 36 jours, un test HCG pratiqué dès la montée thermique montre une insuffisance folliculo-lutéinique :

Créatinine .	=	1,27
Pg	=	3 mg
Pgt	=	0,8 mg
O ₃	=	25 µg

O₁ + O₂ = 20 µg
A + E = 1,5 mg
17-OH = 1 mg

Quatrième cure en Mai 1969 : 100 mg de Clomiphène pendant 5 jours. On note :

. une petite élévation thermique à 37°, des bouffées de chaleur, une pollakiurie pendant la prise des comprimés;

. à l'examen au 17e jour : une glaire abondante et filante, les deux ovaires gros comme une prune;

. un décalage thermique au 18me jour, suivi d'un plateau hyperthermique de 15 jours et de règles;

. une considérable amélioration des éliminations hormonales au test de stimulation-freinage sous Clomiphène :

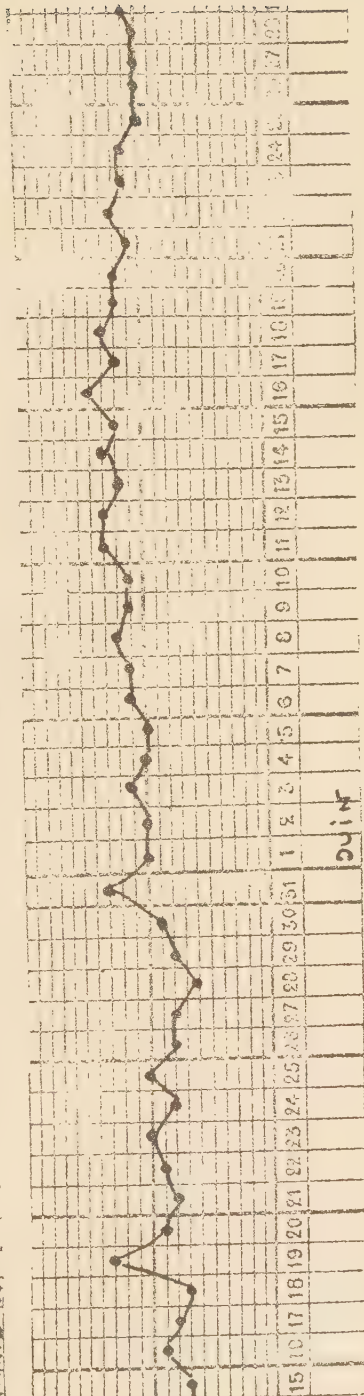
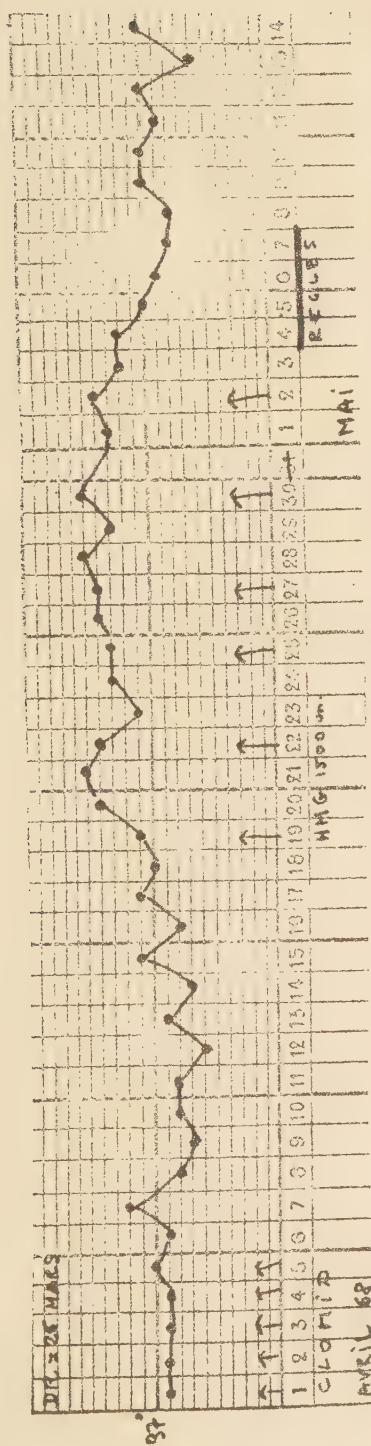
Créatinine = 1,20
Pg = 16,5 mg
Pgt = 3,3 mg
O₃ = 55 µg
O₁ + O₂ .. = 45 µg
A + E = 2 mg
17-OH = 1,5 mg

CONCLUSION : Une grossesse se terminant par une FCS le cycle suivant la première cure de Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance folliculo-lutéinique ;

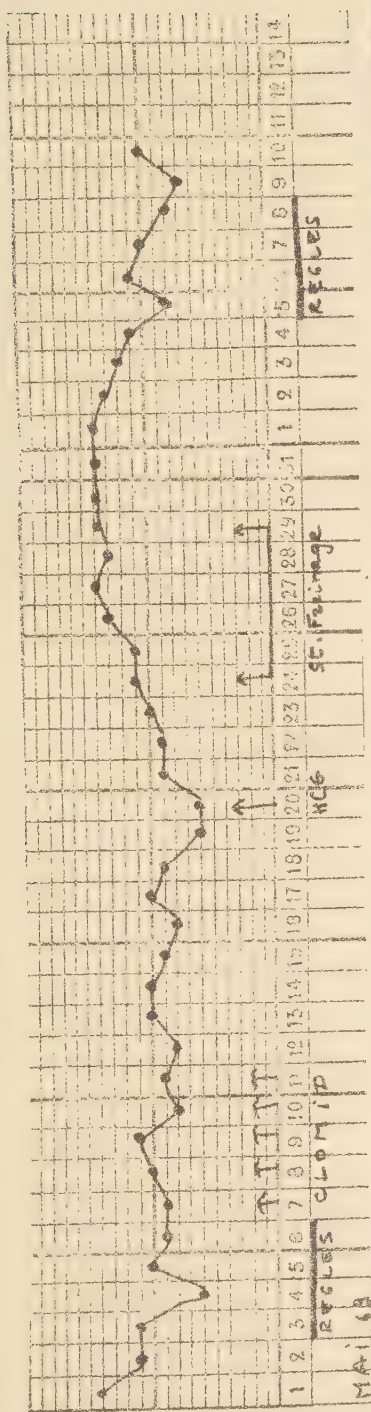
Deux cures sans succès de grossesse ;

Une 4me cure avec une amélioration des sécrétions hormonales, sans cependant de grossesse.

OBSERVATION Nº 5 - R... Andriéa (1)



OBSERVATION N° 5 - R... Andréa (2)



OBSERVATION N° 6

Madame Z... Anna, âgée de 33 ans, consulte en Novembre 1968 pour une aménorrhée secondaire datant de Juin 1965, date de son dernier accouchement qui s'est déroulé normalement, sans hémorragie de la délivrance, sans perfusion, et avec une montée laiteuse.

Cette patiente a eu ses règles à 14 ans ; elle avait des cycles réguliers (28/33 j.) ; elle a eu, en 1961, une première grossesse normale. Après son deuxième accouchement, en 1965, elle a eu un retour de couches normal, puis s'est installée chez elle une spanioménorrhée secondaire avec des cycles de 35-40 jours. Pendant quelques mois, elle a suivi un traitement par Oestradiol Retard et Hydroxyprogesterone. Mais à l'arrêt du traitement, en Mai 1968, elle n'a plus eu de règles ; la courbe thermique est restée plate et elle a présenté des bouffées de chaleur. La radio du crâne était normale. Les dosages de base et l'épreuve de stimulation-freinage ont montré les résultats suivants :

	Dosages de base	St.-freinage
Volume urinaire	1.240	2.040
Créatinine	1,20	1,67
Prégnandiol		Traces
Prégnanetriol		Traces
Oestriol	30 µg	30 µg
Oestrone + Oestradiol .	40 µg	35 µg
17-Céto.	6,5 mg	
A + E		1 mg
17-OH	3,5 mg	0,8 mg
Complexe Prégnandiol ..	Traces	

FSH + à 5 US
- à 40 US

Il n'y a pas eu de règles après l'épreuve de stimulation-freinage.

Après un cycle artificiel provoquant des

pseudo-règles, on donne à la patiente 50 mg de Clomiphène pendant 5 jours à partir du 2^e jour du cycle.

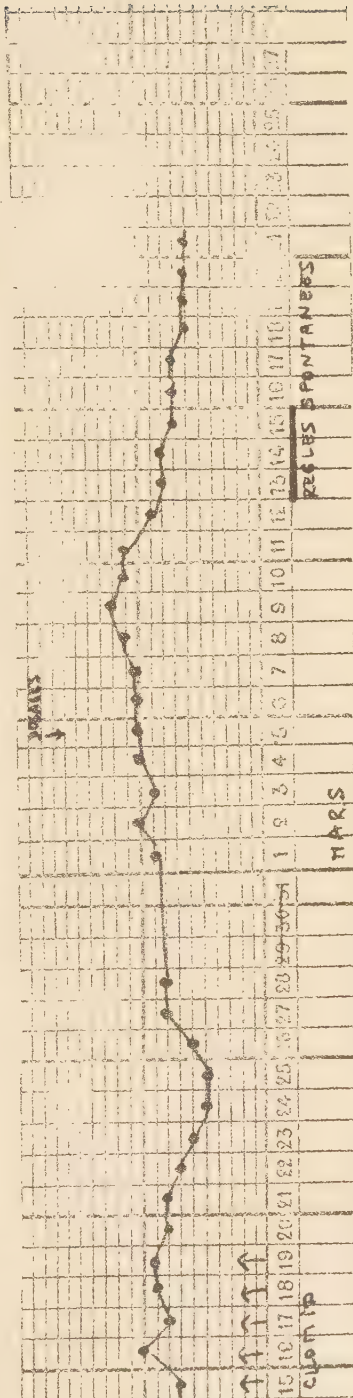
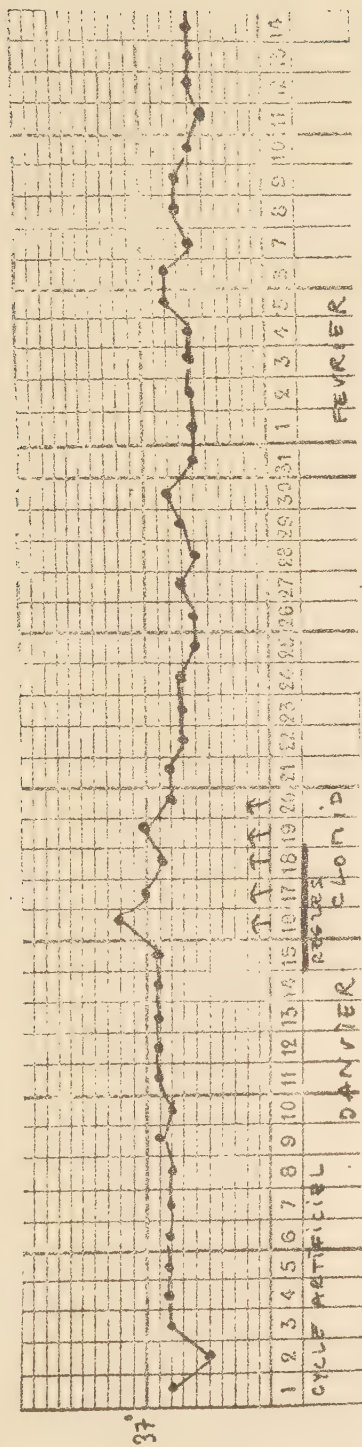
Après cette première cure de Clomiphène, la température reste basse et, un mois plus tard, on refait une deuxième cure de Clomiphène pendant 5 jours, et on obtient un décalage thermique 10 jours après la dernière prise de Clomiphène. Le plateau thermique se maintient au-dessus de 37° pendant 12 jours, puis surviennent des règles. 5 jours après le décalage, on a pratiqué des dosages hormonaux qui montrent la présence d'un corps jaune menstruel d'activité subnormale :

Vol urinaire	1.750
Créatinine	1,24
Pg	4,5 mg
Phénoïstéroïdes	25 µg

Après la première cure de Clomiphène, on n'a pas trouvé à l'examen d'augmentation de volume des ovaires. Après la deuxième cure, la patiente s'est plainte de douleurs pelviennes et on a perçu, huit jours après la dernière prise du produit, un ovaire gauche gros comme une prune. Trois jours après, le volume des ovaires était normal.

CONCLUSION : Cycle ovulatoire et règles après la deuxième cure de Clomiphène, chez une femme en aménorrhée secondaire.

OBSERVATION N° 6 - Z... Anna



OBSERVATION N° 7

Madame A... Lisette, âgée de 32 ans, consulte en Juin 1966 pour une stérilité secondaire et une spanioménorrhée primaire.

Dans ses antécédents, on relève des premières règles à 14 ans, avec des cycles longs (2 à 3 mois), des règles quelquefois très longues et quelquefois très courtes. Mariée en 1961, elle a fait une FCS au terme de 4 mois en 1963 et a grossi par la suite de 13 kg.

L'examen morphologique est normal ; la radio du crâne montre une selle turcique normale. Le test de Hühner est bon ; l'hystérographie est normale. Une coelioscopie ne révèle aucune anomalie ; un curetage biopsique ramène une muqueuse dystrophique hyperplasique. L'examen de la courbe thermique montre l'existence de cycle anovulatoire pendant environ un an.

Alors que les dernières règles dataient du 24 Septembre 1967 et que la température persistait en-dessous de 37°, on pratique une première cure de Clomiphène à partir du 2 Novembre, pendant 5 jours, à raison de 100 mg par jour. La température reste basse. On fait une deuxième cure de Clomiphène dans les mêmes conditions à partir du 28 Novembre 1967, pendant 5 jours. Un décalage thermique se produit 15 jours après la deuxième prise du produit. On pratique alors un test HCG (5.000 un. X 3) qui donne les résultats suivants :

Volume urinaire	1.350
Créatinine	1,35 g
Prégnandiol	4,5 mg
Prégnanetriol	1,3 mg
O ₃	20 µg
O ₁ + O ₂	35 µg

Il y a donc formation d'un corps jaune pseudo-gestatif dont l'activité est cependant un peu insuffisante.

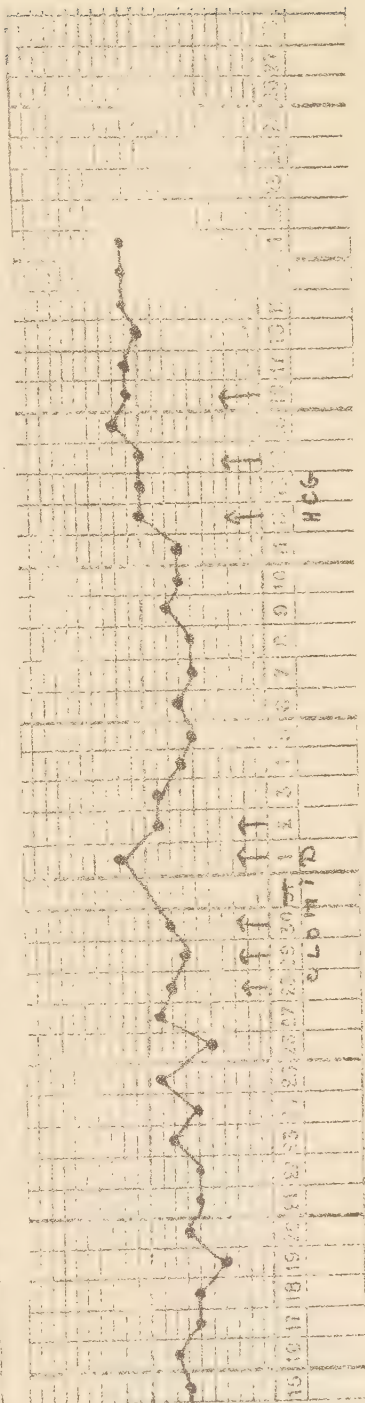
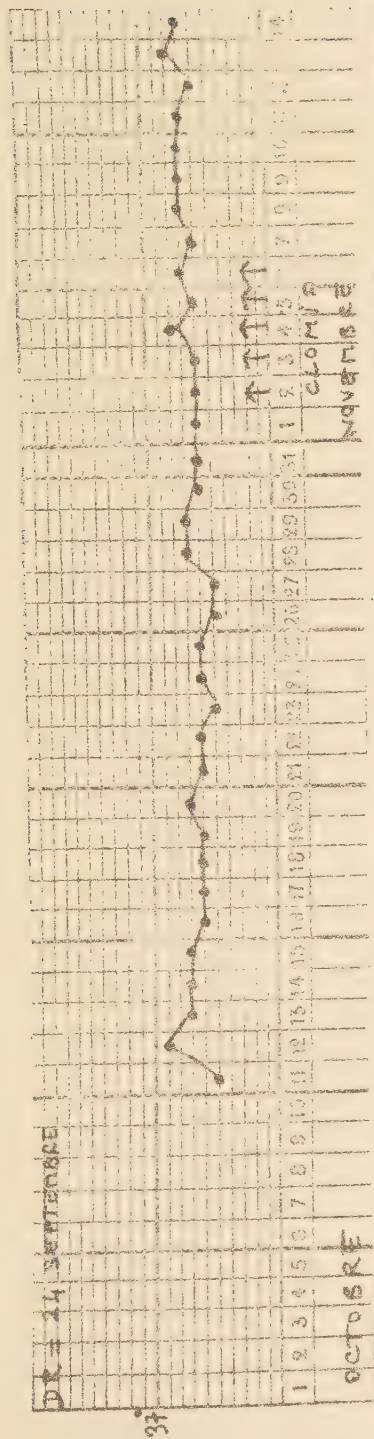
La température reste élevée pendant plus de 25 jours, puis baisse légèrement. Des dosages montrent qu'il ne s'agit pas d'une grossesse en évolution.

Une autre cure de Clomiphène est pratiquée en Mars 1968, associée à un traitement par EO et Progestérone-Retard, sans succès de grossesse. En Mai 1968, un traitement par Humegon et HCG ne donne aucun résultat favorable.

CONCLUSION : Cycle ovulatoire avec élimination hormonale faible après deux cures de Clomiphène, chez une femme présentant des cycles anovulatoires depuis un an.

Echec au point de vue de la stérilité.

OBSERVATION N° 7 - A... Lisette



OBSERVATION N° 8

Madame B... Djemaa, âgée de 34 ans, consulte en Juin 1968 pour stérilité primaire. Elle est mariée depuis dix ans.

Après des premières règles à 13 ans, elle a eu des cycles réguliers de 25 à 30 jours, avec des règles durant 5 à 6 jours ; depuis 2 ans, ses règles durent 2 jours et sont très peu abondantes. Son hystérogographie est normale. Les dosages hormonaux de base témoignent d'une insuffisance oestrogénique et de la présence d'un corps jaune.

Volume urinaire	1.300
Créatinine	1,12
Pg	5,5
Ph.-St.	<u>20</u>
17-Céto.	3,5

Le spermogramme du mari est normal et le test de Hühner est bon.

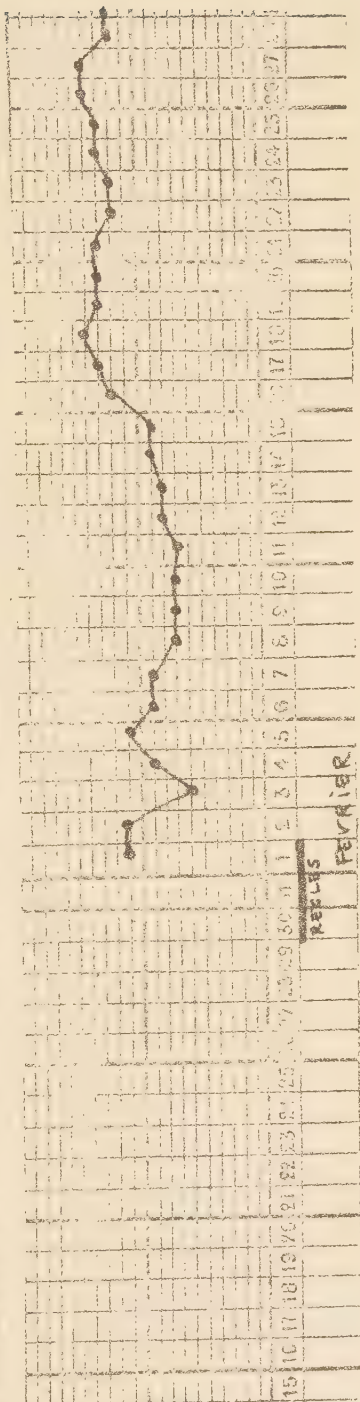
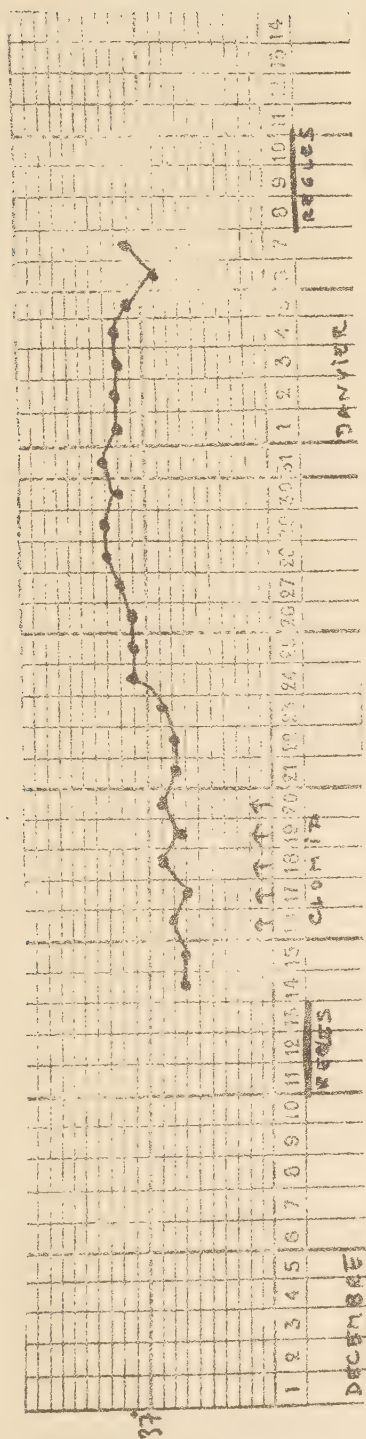
Cette patiente reçoit 50 mg de Clomiphène en Décembre 1968, à partir du 6me jour du cycle, pendant 5 jours. Le décalage thermique se fait le 14e jour et le plateau thermique se maintient 15 jours.

On note, à la fin du cycle, un ovaire gauche augmenté de volume et de consistance rénitente. Les règles surviennent le 8 Janvier. La température n'a pas été prise en Janvier ; et en Février, après de nouvelles règles, on donne à nouveau 50 mg de Clomiphène du 4e au 8e jour inclus. La montée thermique se fait entre le 16e et le 18e jour. Après un plateau de 14 ou 16 jours, les règles surviennent à nouveau. Il n'a pas été pratiqué de test de stimulation-freinage, ni de dosages hormonaux après Clomiphène.

Les phases hyperthermiques après traitement ont duré 15 jours, mais il n'y a pas eu de grossesse.

CONCLUSION : Pas de grossesse après Clo-
miphène, chez une femme présentant une insuffisance
oestrogénique.

OBSERVATION N° 8 - B... Djema



OBSERVATION N° 9

Madame P... Marie-Thérèse, âgée de 22 ans, consulte en Octobre 1968 pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 13 ans et a toujours été bien réglée (tous les 30 jours).

Le spermogramme du mari et le test de Hühner sont bons.

La B.E. montre une action lutéale nette, mais insuffisante. L'HSG montre une sténose partielle de la cavité cervicale avec dilatation en amont et un phymosis de la trompe gauche. La malade a eu une électrocoagulation du col en Mai 1966 pour leucorrhée.

Une épreuve de stimulation-freinage, en octobre 1968, montre l'existence d'un corps jaune progestatif, mais un taux d'oestrogènes insuffisant. Quatre jours plus tard, le prégnandiол et les oestrogènes sont normaux pour un corps jaune non stimulé.

Urines du	
26e jour	du 28e jour
(St.-Fr.)	

Volume urinaire ...	1.100	2.020
Créatinine	1,24	1,31
Pg	8	Complexe Pg 9
Pgt	1,2	
O ₃	25	Ph St. 40
O ₁ + O ₂	20	
A + E	2,5	
17-OH	0,6	

En Décembre 1968, la malade reçoit un traitement par Totapen, puis Gynéco-vaclydun en raison d'une glaire épaisse et louche.

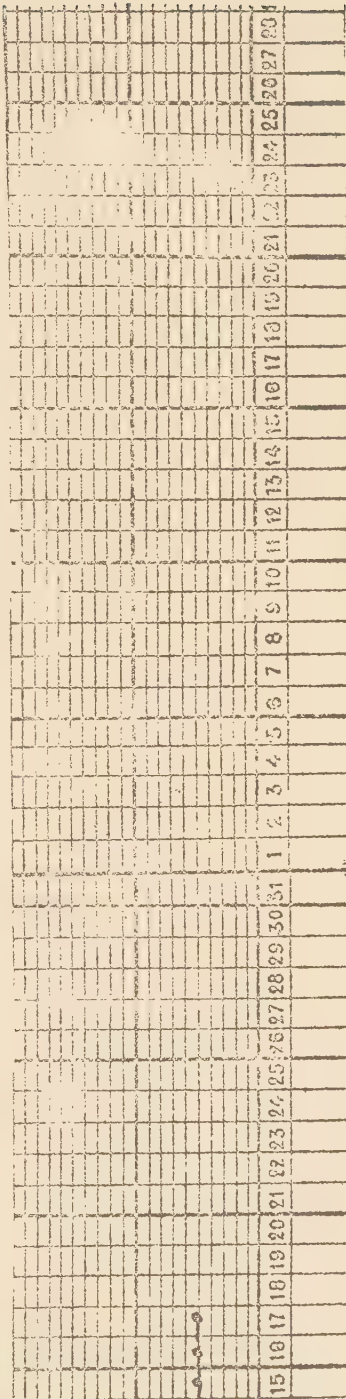
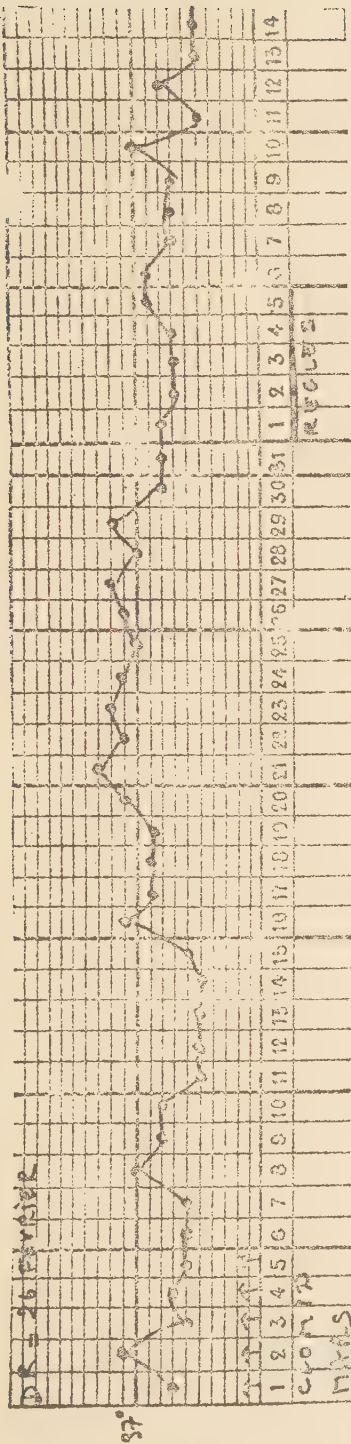
Les dernières règles étant du 26 Février, la

patiente prend 50 mg/j. de Clomid pendant 5 jours, à partir du 4e jour du cycle. Le décalage thermique se fait le 19e jour du cycle ; après un plateau thermique de 16 jours, les règles surviennent. L'ovaire droit est un peu augmenté de volume le lendemain du décalage thermique.

CONCLUSION : Pas de grossesse après une cure de Clomiphène, chez une femme présentant une insuffisance oestrogénique.

o
o o

OBSERVATION N° 9 - P... Marie-Thérèse



OBSERVATION N° 10

Madame E... Eliane, âgée de 41 ans, consulte pour stérilité primaire en Novembre 1967. Elle a eu ses premières règles à 17 ans, a toujours des cycles réguliers de 28 jours.

Le test de Hühner est bon. L'HSG est normale, mais il existe peut-être une adénomyomatose de la corne droite. La courbe thermique montre un décalage et un plateau lutéal court. Des dosages hormonaux au 25e jour d'un cycle de 29 jours sont les suivants :

Volume urinaire	900
Créatinine	1,27 g/24 h.
Pg	2 mg
Phénol-stéroïdes	35 µg
17-Céto.	6,5 mg

L'épreuve de stimulation-freinage confirme une insuffisance lutéale modérée :

Volume urinaire	720
Créatinine	1,08
Pg	<u>4</u>
Pgt	<u>2,2</u>
O ₃	40
O ₁ + O ₂	20
A + E	1
17-OH	0,3

Les dernières règles étant le 19 Février 1969, la patiente a pris 50 mg de Clomid par jour pendant 5 jours, à partir du 4e jour du cycle. La montée thermique s'est faite entre le 15e et le 16e jour du cycle, et après plateau thermique de 12 jours les règles sont survenues. Il n'y a eu aucune douleur pelvienne ressentie lors de l'ovulation, ni après. Les ovaires sont normaux.

En Mars 1969, une deuxième cure est prescrite, à raison de 100 mg de Clomiphène pendant 5 jours. Les dosages hormonaux pratiqués au 20e jour (5e jour

du plateau) montrent une insuffisance progestéronique:

3,5 mg Pg
40 µg Ph-St.

Le cycle suivant, on prolonge la phase lutéale en donnant pendant 10 jours : Duphaston + 100 γ Ethinyl-Oestradiol. Le mois suivant (Juin), on fait une BE en phase lutéale.

En Septembre 1969, on revoit la patiente. Elle est enceinte de deux mois. D'après la courbe thermique, la fécondation a eu lieu autour du 30 Juillet, c'est-à-dire 4 cycles après la dernière prise de Clomiphène.

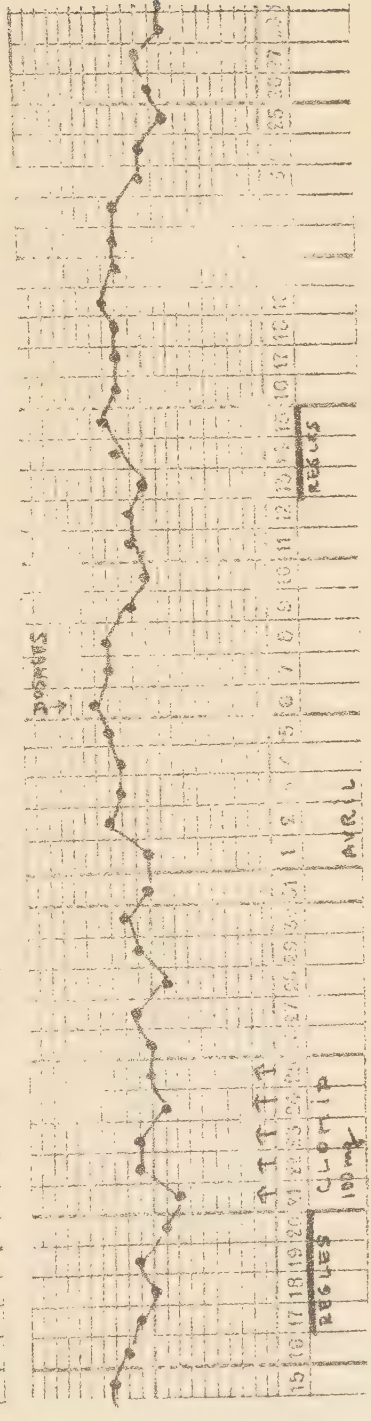
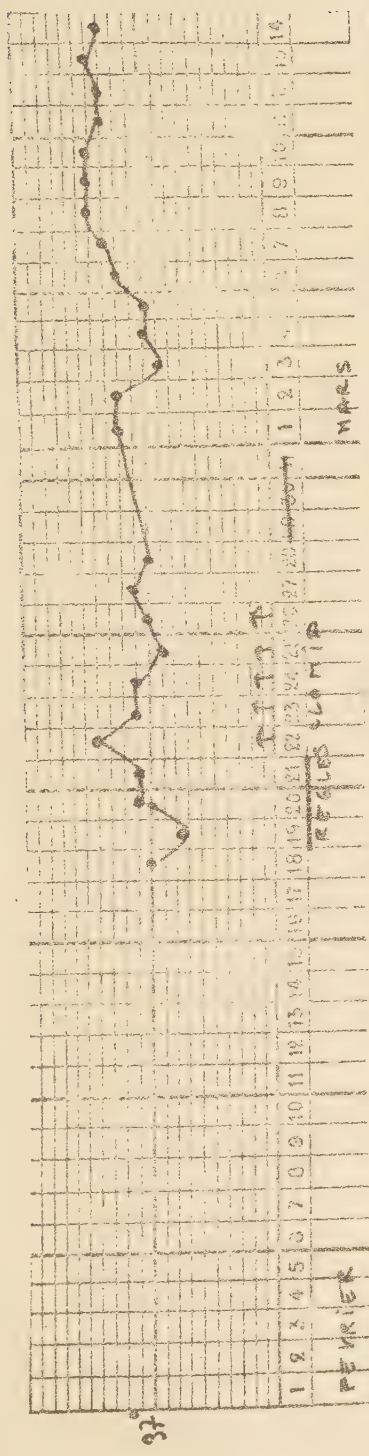
A 9 semaines de grossesse, l'élimination hormonale est normale, avec peut-être des oestrogènes à la limite supérieure :

Créatinine	0,98
Pg	10,5 mg
Phénol-stéroïdes ...	1.250 µg
17-Céto.	7 mg

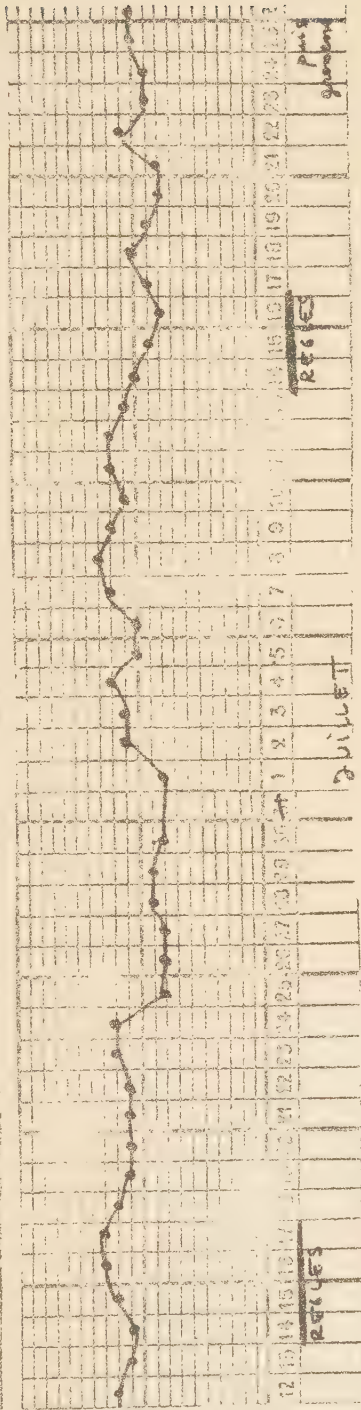
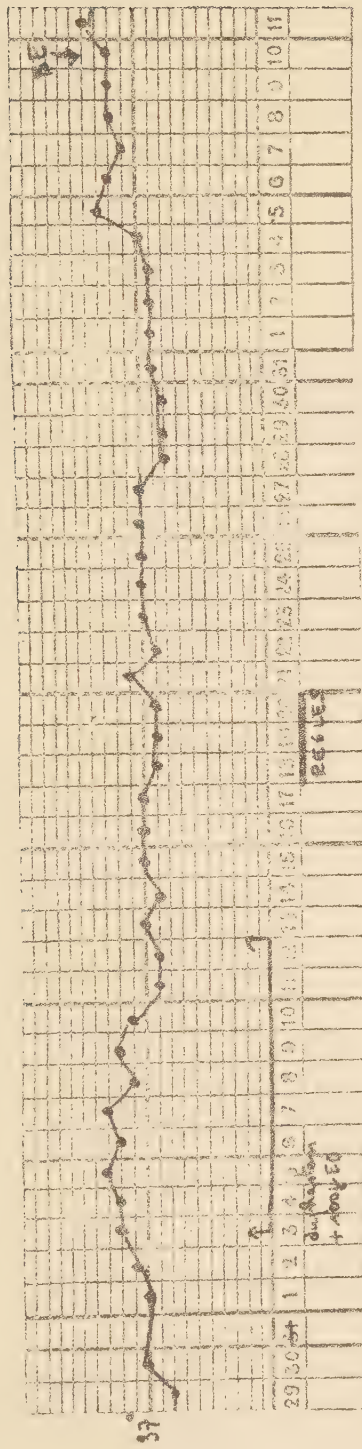
La grossesse se déroule normalement (terme de 2 mois $\frac{1}{2}$) actuellement.

CONCLUSION.: Grossesse 4 cycles après la 3me cure de Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance progestéronique.

OBSERVATION N° 10 - E... Eliane (1)



OBSERVATION N° 10 - E... Eliane (2)



OBSERVATION N° 11

Madame M... Monique, âgée de 32 ans, consulte en Novembre 1968 pour une stérilité primaire. Elle a eu ses premières règles à 13 ans et a des cycles réguliers de 28 jours. Le test de Hühner est bon. L'HSG est normale. La courbe thermique montre une discrète, brève et irrégulière ascension préménstruelle.

L'épreuve de stimulation-freinage donne les résultats suivants :

Volume urinaire	2.020
Créatinine	1,44
Pg	5 mg
Pgt	1,7 mg
O ₃	30 µg
O ₁ + O ₂	30 µg
A + E	<u>3,5</u> mg
17-OH	0,7 mg

A eu plusieurs cures de Clomiphène, à raison de 50 mg par jour pendant 5 jours.

En Février 1969, décalage au 23e jour, plateau thermique de 5 jours, puis règles.

En Mars 1969, décalage au 21e jour, plateau thermique de 9 jours, puis règles.

En Avril 1969, décalage au 18e jour, plateau thermique de 11 jours, puis règles.

Lors de cette 3e cure, au 17e jour, les ovaires ne sont pas perçus, le col laisse s'écouler une belle glaire peu abondante.

Une épreuve de stimulation sous Clomid, en Avril, au 23e jour, montre une insuffisance oestrogénique.

Volume urinaire	1.920
Créatinine	1,30
Pg	7 mg
Pgt	2,7 mg
O ₃	20 µg
O ₁ + O ₂	25 µg

Les dernières règles sont du 3 Mai, douloureuses.

Au 14^{me} jour, les ovaires sont un peu plus gros que normalement. Le décalage thermique a lieu entre le 16^e et le 21^e jour du cycle. 21 jours plus tard, le col est sec, l'utérus un peu rond, les seins sont lourds ; une grossesse se développe.

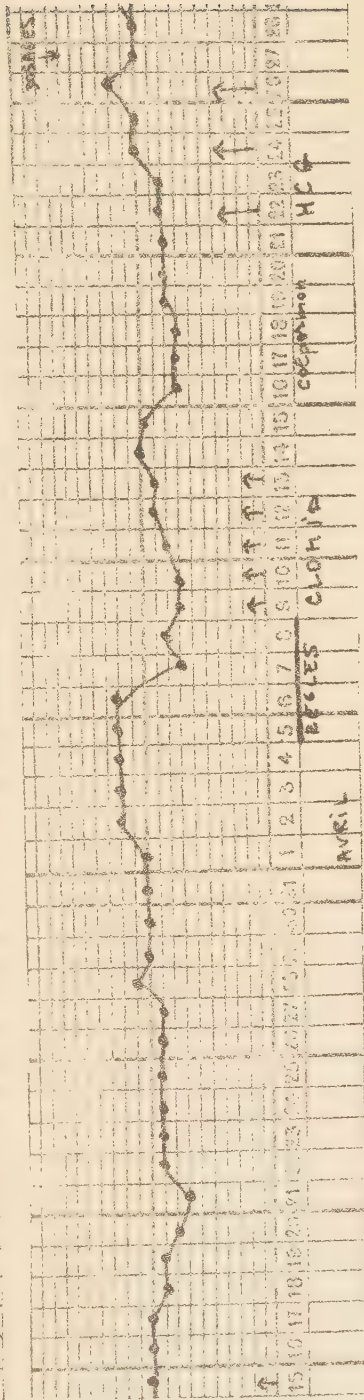
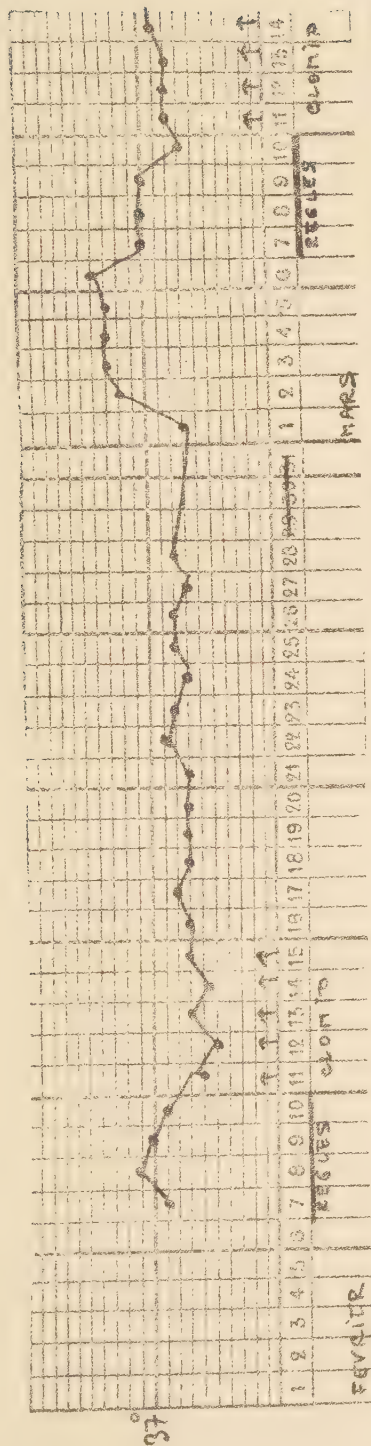
En Octobre 1969, la grossesse se déroule normalement (5 mois).

CONCLUSION : Grossesse le cycle suivant la 3^{me} cure de Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance progestéronique.

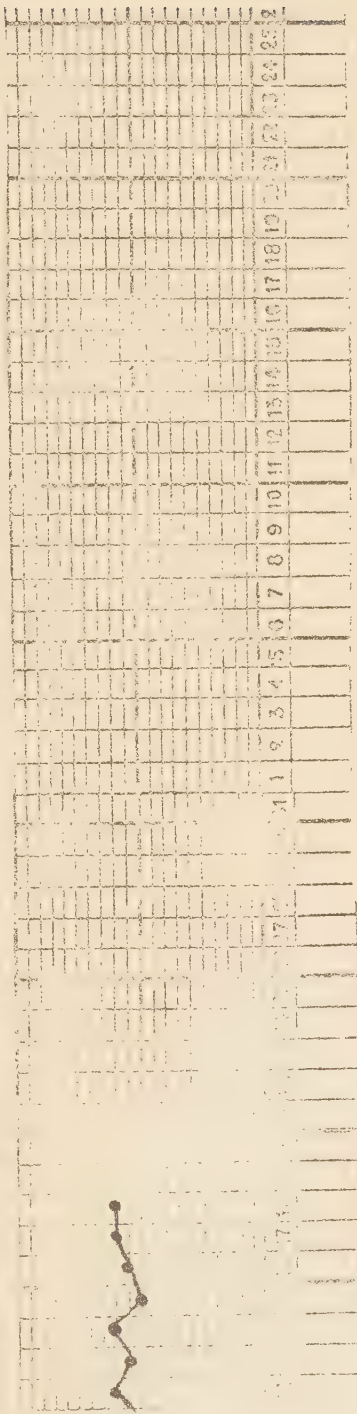
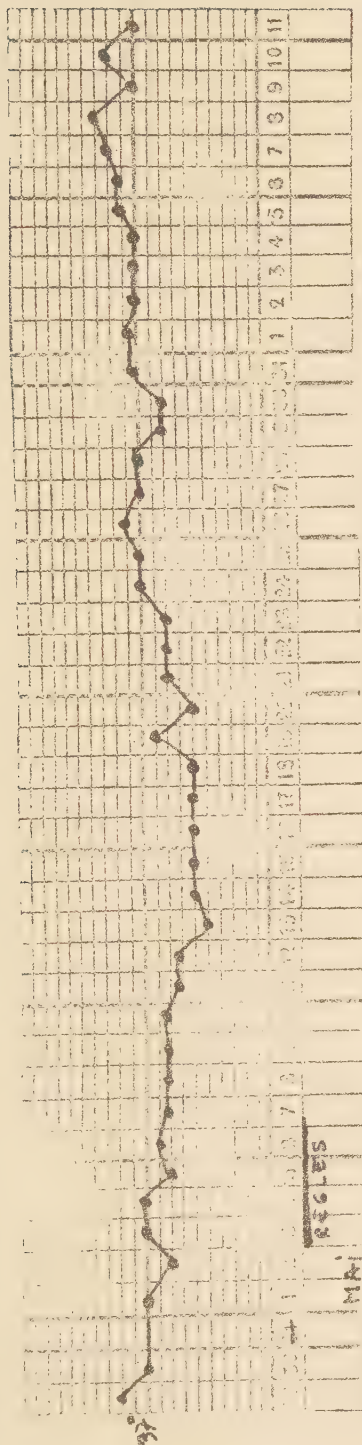
o

o o

OBSERVATION N° 11 - M... Monique (1)



OBSERVATION N° 11 - M... Monique (2)



OBSERVATION N° 12

Madame L... Josette, âgée de 23 ans, consulte pour aménorrhée secondaire. Elle a eu ses premières règles à 14 ans, puis a été réglée très irrégulièrement, tous les deux mois environ. Mariée en 1965, elle a eu un enfant en Juin 1968 sans aucun traitement. Elle a eu son retour de couches et des règles ovulatoires du 29 Septembre au 3 Octobre 1968. Depuis cette date, sa courbe thermique est restée monophasique, aux environs de 36°5, et elle n'a plus eu de règles. Elle a eu, en Février 1969, un traitement de Cortancyl (15 mg) pendant 15 jours, en raison d'une élévation des 17-cétostéroïdes à 15,5 mg avec 3,5 mg de DHA, mais sans succès.

Sa courbe de température étant toujours plate autour de 36°5, on lui donne 50 mg de Clomid par jour, du 16 au 20 Mars. Il n'y a pas eu d'élévation de température pendant la prise du Clomid. La glaire est claire et abondante au 13e jour après la première prise de Clomiphène.

Le 31 Mars, 15 jours après la première prise de Clomid, on note un petit décalage thermique. On prescrit 6 injections de 1.500 un. de HCG, tous les 2 jours, dès le 3e jour de la montée thermique.

Le 16 Avril, après 16 jours de plateau thermique, la température chute et des règles surviennent, normales.

Les deux ovaires sont trouvés assez gros un mois après.

N.B.- Il est vraisemblable que cette patiente n'a pas présenté une aménorrhée post-partum proprement dite, mais qu'elle soit atteinte d'un syndrome de Stein, étant donné qu'elle avait des cycles très longs et irréguliers depuis ses premières règles et des cycles anovulatoires (courbe de température monophasique) avant qu'elle se trouve enceinte spontanée-

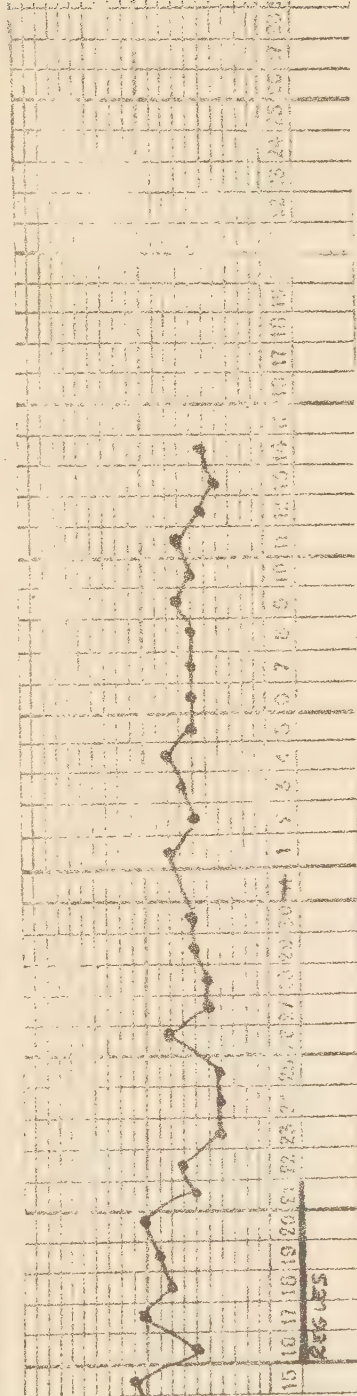
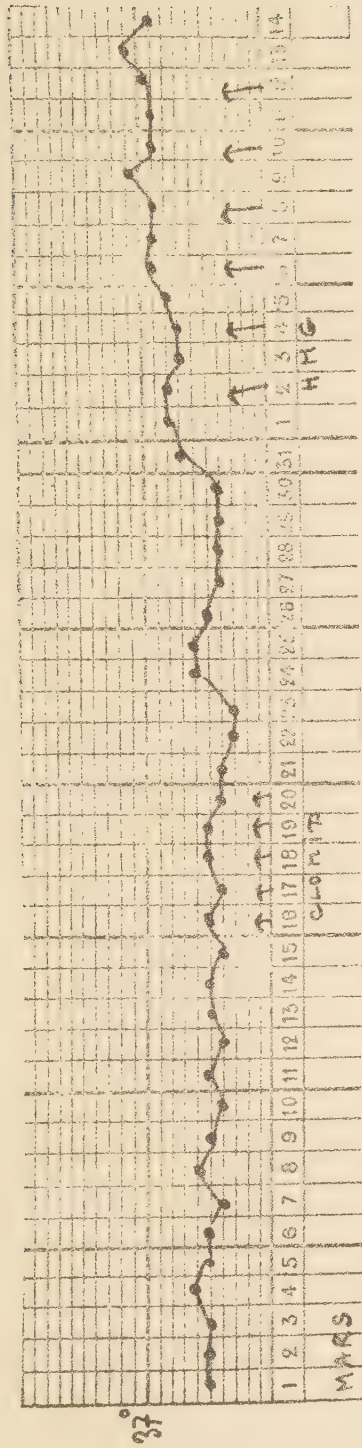
ment après 2 ans de désir de grossesse.

CONCLUSION : Règles ovulatoires après
une cure de Clomiphène, chez une femme en aménorrhée
secondaire.

5

0 0

OBSERVATION N° 12 - L... Josette



OBSERVATION N° 13

Madame L... Raymonde, née en 1933, présente, après la naissance d'un premier enfant en Février 1967, une stérilité secondaire.

Elle a une endométriose ovarienne ; son ovaire gauche a été enlevé ; son ovaire droit porte des traces d'endométriose, et la patiente a des douleurs ovariennes droites pendant les règles et en milieu de cycle depuis 1967.

En Septembre 1968, les dosages hormonaux pratiqués au 23e jour d'un cycle de 25 jours sont les suivants :

Prégnandiol	=	3 mg
Phénol-stér.	=	15 µg
17-CS	=	5 mg
FSH négatif	à	40 US

et une épreuve de stimulation-freinage, en Novembre 1968, donne les résultats suivants :

Prégnandiol	=	7 mg
Prégnanetriol	=	1,8 mg
O ₃	=	30 µg
O ₁ + O ₂	=	20 µg
A + E	=	1,8 mg
17-OH	=	1 mg

Alors qu'on avait trouvé à l'examen, en Octobre 1968, un ovaire droit kystique gros comme une belle prune, en accord avec la patiente, et le kyste n'étant plus retrouvé à l'examen, on donne 50 mg de Clomiphène pendant 3 jours seulement, du 20 au 22 Mars, les dernières règles étant du 17 Mars. La montée thermique se fait au 14e jour, et les règles ne surviennent pas.

C'est une grossesse en évolution.

L'accouchement a lieu à terme. L'enfant, de sexe masculin, est bien portant.

CONCLUSION : Grossesse après 3 comprimés à 50 mg de Clomiphène, chez une femme présentant une insuffisance folliculo-lutéinique.

OBSERVATION N° 14

Madame F... Anne-Marie, âgée de 28 ans, consulte en Octobre 1968 pour stérilité primaire. Elle a eu ses premières règles à 14 ans et a des cycles réguliers de 28 à 31 jours. Mariée en 1962 et après 5 ans de stérilité volontaire, désire une grossesse depuis Août 1967.

Le spermogramme du mari est bon. A l'HS6, une seule trompe est perméable. L'autre n'est pas du tout injectée. La BE montre une insuffisance lutéale.

Les dosages hormonaux de Novembre 1968 sont les suivants :

Complexe Prégnandiol = 5 mg

Phénol-stér. = 45 µg

L'épreuve de stimulation-freinage a été pratiquée le même mois, mais en phase hypothermique.

A + E = 2 ; O3 = 10 ; O1 + O2 = 15.

En Février 1969, les règles étant du 5, on donne 50 mg de Clomid pendant 5 jours, à partir du 4e jour. Le 15e jour du cycle, on note une belle glaire et le col est ouvert. La patiente se plaint, le 13e et le 14e jour du cycle, de douleurs pelviennes gauches. On trouve à l'examen un ovaire droit normal, mais un ovaire gauche volumineux (comme une mandarine). La montée thermique se fait le 18e jour du cycle, sans douleurs ; la température reste élevée 13 jours, puis surviennent des règles le 8 Mars.

Au cours du cycle suivant, le décalage se fait au 20e jour, sans aucune douleur.

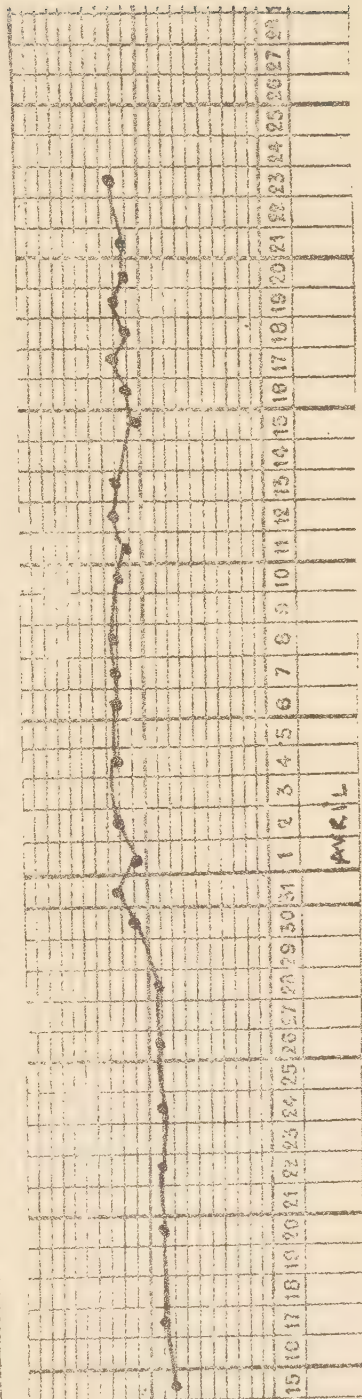
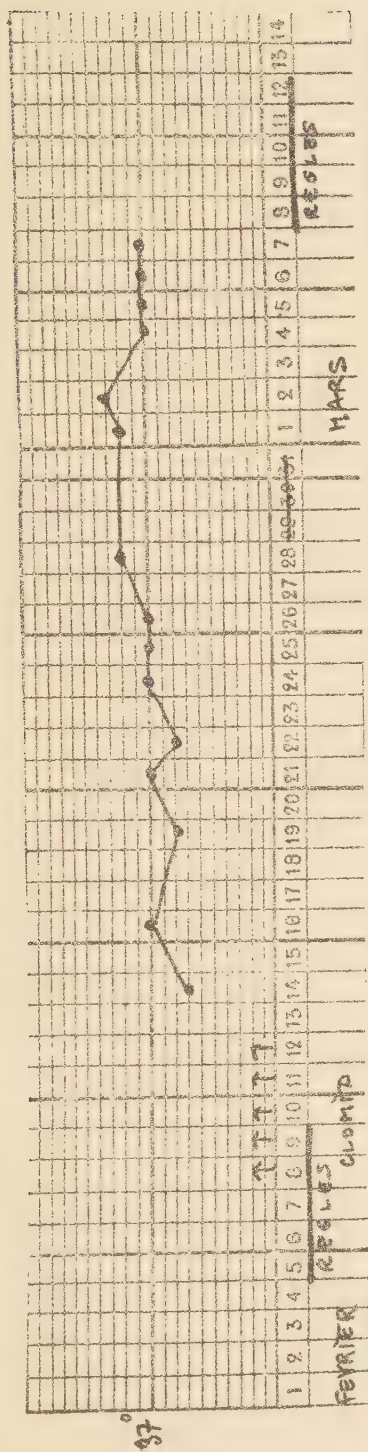
Fin Avril, l'examen montre un utérus gravide, un col fermé et sec et un ovaire droit sensible et gros.

CONCLUSION : Grossesse après une cure de Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance folliculinique.

o

o o

OBSERVATION N° 14 - F... Anne-Marie



OBSERVATION N° 15

Madame T... Monique, âgée de 22 ans, consulte pour ménorragie.

Elle a eu ses premières règles à 14 ans. Elle avait des cycles de 29 jours avec des règles de 4 jours jusqu'en 1966.

Puis les cycles durent 21 jours et les règles 7 jours et sont très abondantes.

On pose le diagnostic d'ovarite scléro-kystique devant des règles rapprochées et très prolongées avec, à la BE, une action lutéale pauvre ou nulle au 20^e jour du cycle avec un prégnandiol à 1 mg, et des gros ovaires. Le plus souvent, les cycles sont anovulatoires.

Les dernières règles sont du 15 Octobre. Le 28 Octobre, la patiente saigne encore.

On donne 50 mg de Clomiphène du 28 Octobre 1968 au 1^{er} Novembre. Les règles surviennent le 18 Novembre, après un léger décalage thermique de la courbe de température. Elles durent 5 jours et sont d'abondance normale.

Les règles suivantes surviennent 28 jours après, le 16 Décembre, après 7 jours de petite et brève ascension thermique. Une BE est faite au 21^e jour du cycle et met en évidence une action lutéale pauvre. La courbe thermique et la BE affirment "la formation progestative" ce mois-là. Au toucher vaginal, le volume des ovaires est tout à fait normal.

Le Clomiphène a provoqué une faible action progestative, a allongé le cycle et a diminué l'abondance et la durée des règles.

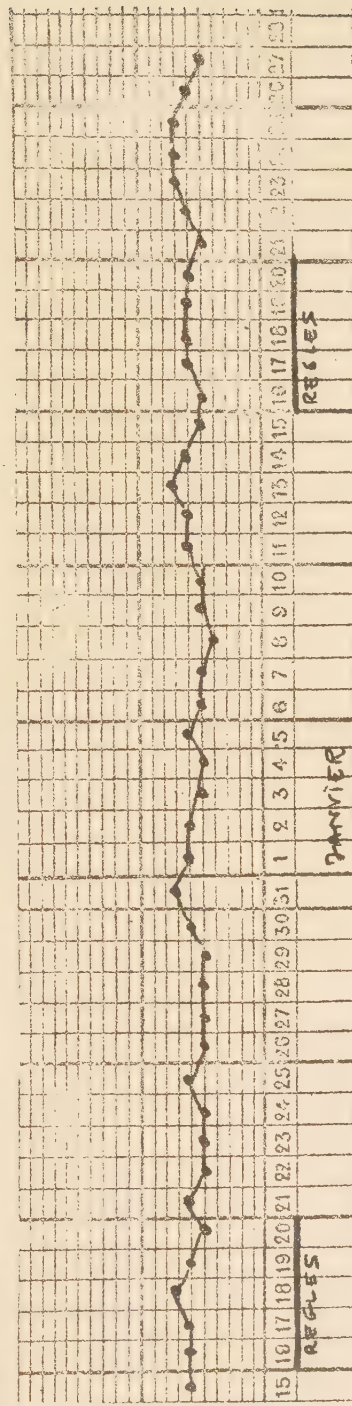
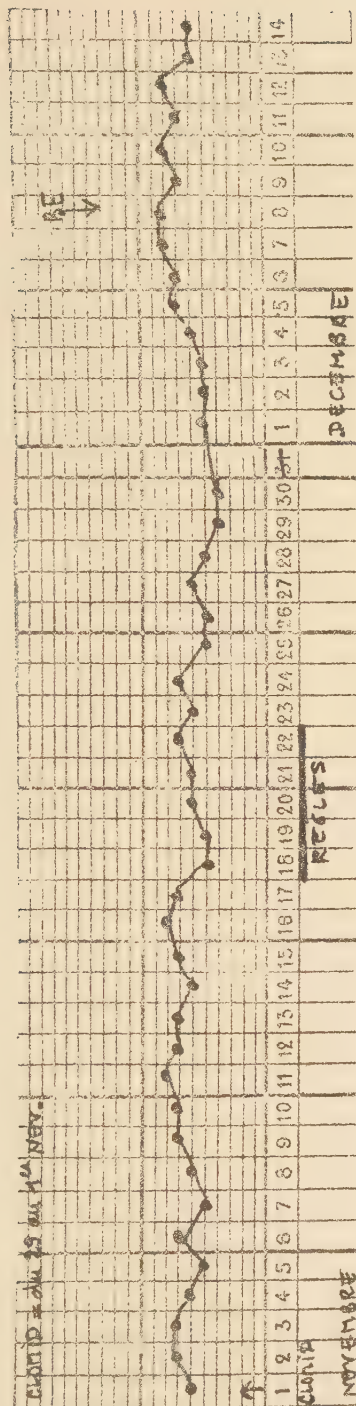
Les règles suivantes surviennent 30 jours après et sont anovulatoires.

Les ovaires ont à nouveau un peu augmenté de volume.

CONCLUSION : Amélioration des troubles menstruels après une cure de Clomiphène.

o

o o



OBSERVATION N° 16

Mademoiselle S... Françoise, âgée de 18 ans, consulte en 1966 pour aménorrhée secondaire.

Elle a eu ses premières règles à 16 ans, spontanément, une seule fois. Puis, elle ne les a plus eues.

D'après l'interrogatoire, on apprend que sa mère a été très malade, alors qu'elle avait 15 ans et qu'elle a eu très peur de la perdre. Le développement mammaire a eu lieu à 15 ans.

Elle mesure 1 m.70 et pèse 65 kg. L'examen morphologique est normal (S₃P₃A₂). La cuti-réaction est négative. Le métabolisme de base est normal, de même que le caryotype. A la coelioscopie, on voit des organes génitaux normaux. Une biopsie de l'ovaire montre la présence de follicules primordiaux. La courbe thermique est monophasique, inférieure à 37°.

Les dosages hormonaux sont les suivants :

En Octobre 1966 :

	Urines de base	Sous Décadron	Sous Décadron + HCG
Pg			Traces
Pgt			0,3
O3			15
O1 + O2			10
A + E		1,3	<u>3</u>
17-OH	6	0,6	0,8
17-CS	7,5		
FSH + US	3		
- US	40		

Donc : Hyperandrogénie ovarienne
Insuffisance oestrogénique
Insuffisance lutéinique totale.

En Mars 1969, la courbe thermique étant toujours monophasique, on établit un cycle artificiel.

Les règles surviennent le 19 Mars et on donne, à partir du 5e jour, 50 mg de Clomid pendant 5 jours. Un décalage thermique se produit entre le 25e et le 26e jour. Après 16 jours de phase hyperthermique irrégulière, mais nette, des règles ovulatoires surviennent.

Un dosage hormonal est pratiqué au 9e jour après la montée thermique et met en évidence la formation d'un corps jaune :

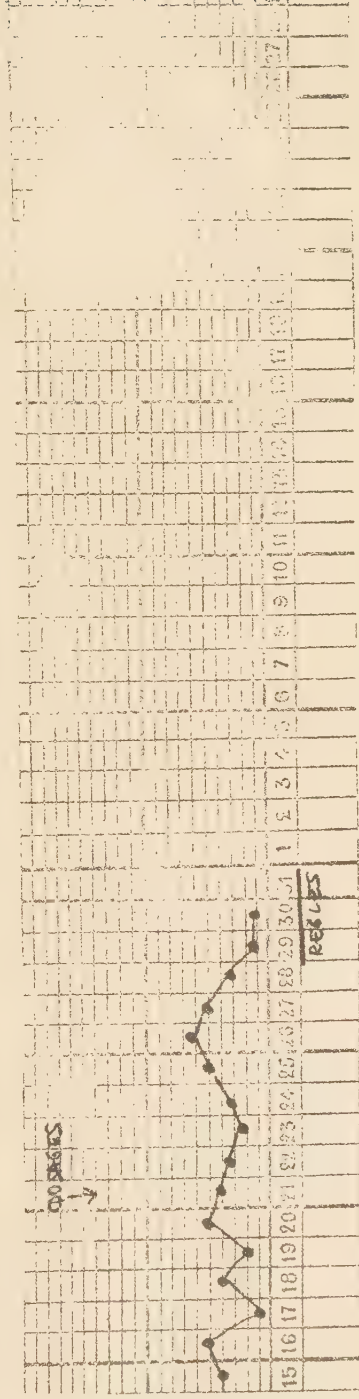
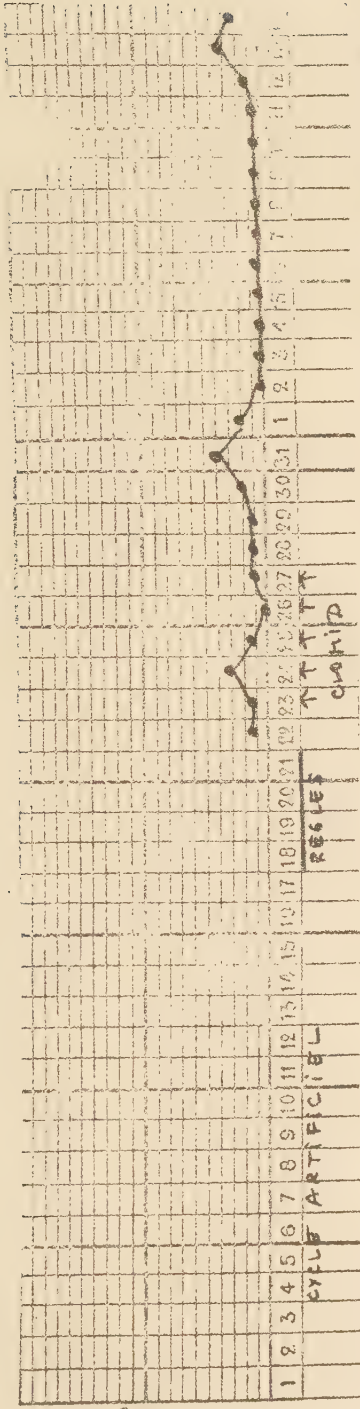
$$\begin{array}{rcl} \text{Pg} & = & 8 \text{ mg} \\ \text{O3} & = & 10 \mu\text{g} \\ \text{O1+O2} & = & 15 \mu\text{g} \end{array}$$

Après ses règles ovulatoires, la température reste basse en permanence (3 mois).

En Août, on tente, sans succès cette fois, une 2e cure de Clomid (50 mg x 5 j.) : il y a une prise de poids, mais pas d'ovulation ni de règles. Depuis, la patiente est à nouveau aménorrhéique.

CONCLUSION : En définitive, une cure brève de Clomiphène a permis d'observer la formation d'un corps jaune, peut-être le premier, et d'avoir ainsi la preuve de l'intégrité ovarienne.

37°



OBSERVATION N° 17

Madame R... Claude, née en 1936, consulte pour stérilité primaire.

Elle a des cycles réguliers de 28 jours.

Le spermogramme du mari montre une légère asthénospermie. Au test de Hühner, on trouve une insuffisance numérique.

La courbe thermique montre un décalage net avec une phase hyperthermique de 14 jours. Les dosages hormonaux signent une insuffisance folliculinique.

A l'épreuve de stimulation-freinage, on a :

$$\begin{array}{rcl} O_1 + O_2 & = & 10. \gamma \\ O_3 & = & 5 \gamma \end{array}$$

L'HSG est normale.

Les dernières règles étant du 15 Avril 1968, on donne 100 mg de Clomid pendant 5 jours, à partir du 6e jour. Au 12e jour du cycle, la glaire est très épaisse et relativement importante. Les ovaires sont de taille normale. Au 21e jour, l'ovaire droit est gros comme une prune. Il n'y a pas eu de douleurs pelviennes. Les règles surviennent le 21 Mai, à la date normale.

Il n'y a pas eu de fécondation.

CONCLUSION : Echec du Clomiphène dans une stérilité primaire avec insuffisance folliculinique.

OBSERVATION N° 18

Mme G... Claudine, née en 1937, mariée en 1964, consulte en 1967 pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 15 ans et a des cycles de 28/30 jours.

Le spermogramme du mari est sensiblement normal, si ce n'est une légère diminution de la vivacité. Le test de Hühner n'a jamais été parfait.

La courbe thermique est ondulante, avec un léger décalage thermique et une phase hyperthermique imprécise et courte le plus souvent (5-8 jours).

L'HSG est normale.

Deux tests de stimulation-freinage montrent une insuffisance folliculinique du corps jaune.

	Octobre 1966	Février 1968
Créatinine ...	1,31	1,18
Pg	5	8,5
Pgt	1	1
O ₃	<u>20</u>	<u>10</u>
O ₁ + O ₂	<u>10</u>	<u>10</u>
A + E	1	0,5
17-OH	0,8	0,4

La BE confirme le déficit oestrogénique en montrant un état folliculino-lutéinique atypique.

3 cures de Clomid, à raison de 200 mg pendant 5 jours à partir du 6e jour du cycle, en Mars, Juillet et Novembre 1968, ont été pratiquées, sans succès de grossesse. Il n'y a pas eu d'augmentation thermique sous Clomid. Le décalage thermique s'est fait au 23e jour. La phase hyperthermique, d'une durée de 11 jours, a été plus nette et plus élevée que dans les cycles habituels. Il n'y a jamais eu de douleurs abdomino-pelviennes et on n'a jamais

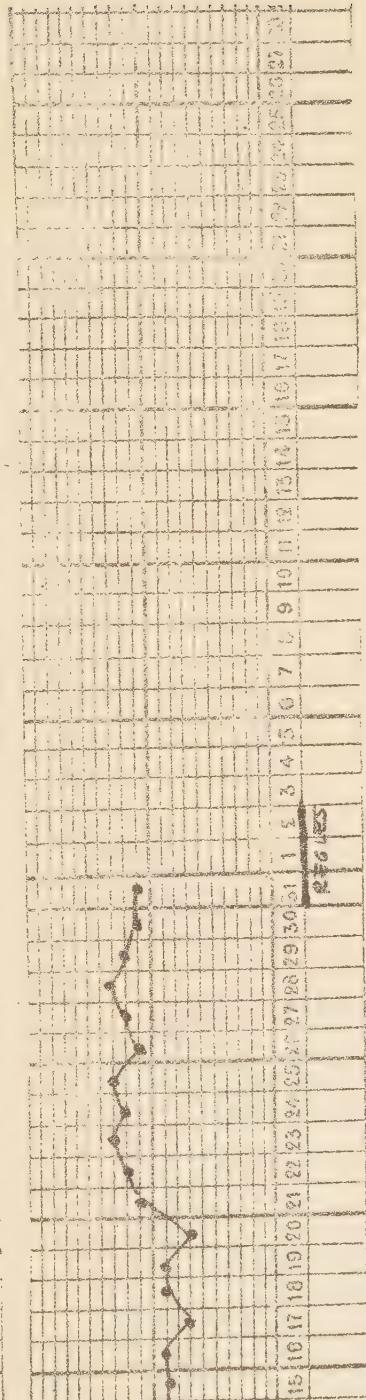
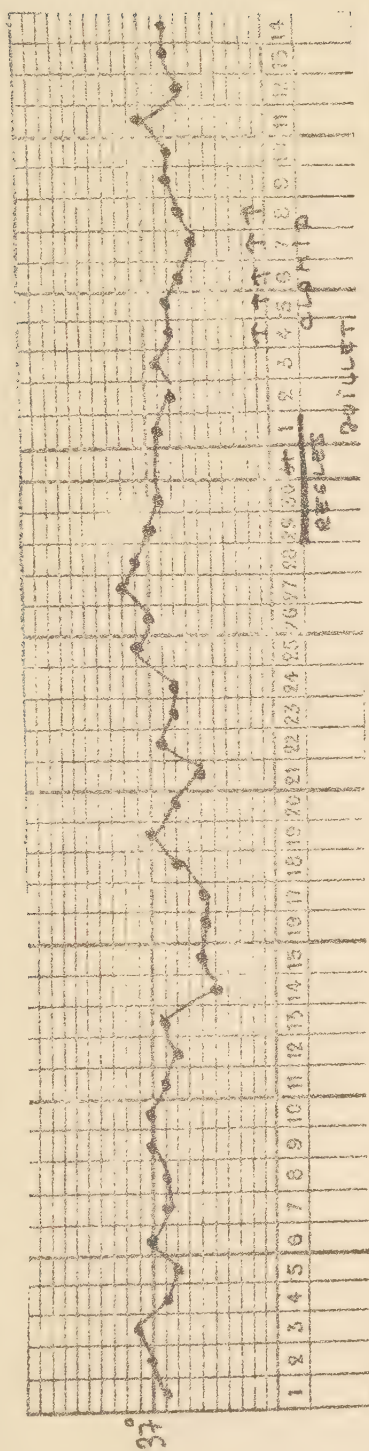
retrouvé de gros ovaires à l'examen. Enfin, il n'y a pas eu de dosages hormonaux après Clomid.

CONCLUSION : Amélioration de la phase hyperthermique après la prise du Clomiphène, mais échec en ce qui concerne la stérilité avec insuffisance folliculinique.

o

o o

OBSERVATION No 18 - G... Claudine



OBSERVATION N° 19

Madame C... Monique, née en 1937, consulte en 1964 pour stérilité secondaire.

Elle a eu ses premières règles à 12 ans $\frac{1}{2}$. Elle a des cycles irréguliers (quelquefois de 2 mois). Elle a présenté 1 FCS au terme de 4 mois $\frac{1}{2}$ après des métrorragies (lors d'une grossesse suivie avec traitement hormonal) et une deuxième FCS au terme de 5 mois $\frac{1}{2}$, dans les mêmes conditions.

En 1964, on a découvert chez elle une hypothyroïdie sévère avec anémie à 3 millions 3 et leucopénie. Depuis, elle prend 5 cg d'extrait thyroïdien par jour.

L'étude de la courbe thermique montre des cycles le plus souvent anovulatoires et, de temps en temps, des cycles ovulatoires (2 à 3 fois par an).

Des dosages hormonaux au 25e jour sont les suivants :

Pg = 1 mg
Foll.= 20 μ g
17-CS= 7,5 mg

confirmant une anovulation.

L'HSG est normale, mais l'isthme est un peu large.

La glaire cervicale étant très épaisse et peu abondante, on institue un traitement prolongé par le Colpormon qui fluidifie la glaire et permet une amélioration du test de Hühner.

On tente alors un traitement par le Clomid. Après des règles en Août 1967 et la température étant restée basse, on donne du 21 au 25 Octobre 200 mg de Clomid par jour, qui provoquent quelques douleurs pelviennes, mais pas de gros ovaires. On note un décalage thermique le 1er Novembre (12 jours après

la prise des premiers comprimés). On pratique une épreuve de stimulation-freinage sous Clomid qui est la suivante :

Volume urinaire	=	1.100
Créatinine	=	1,39
Pg	=	15,5 mg
Pgt	=	6 mg
O ₃	=	125 µg
O ₁ + O ₂	=	50 µg
A + E	=	3 mg
17-OH	=	0,6 mg

Il y a formation d'un corps jaune très actif du point de vue oestrogénique et progestéronique. En fait, la patiente est enceinte. On institue un traitement pendant la grossesse : Progestérone-Retard, Distilbène, Foldine. On maintient l'extrait thyroïdien à 5 mg.

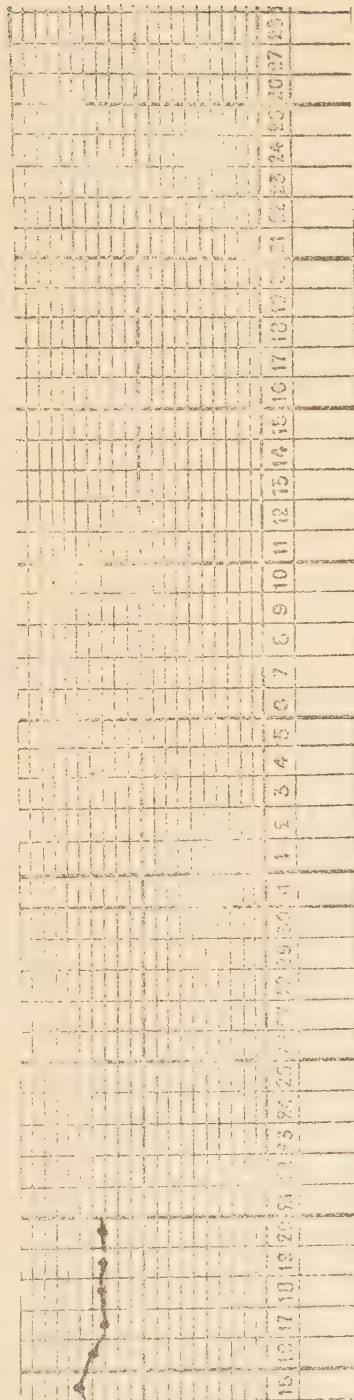
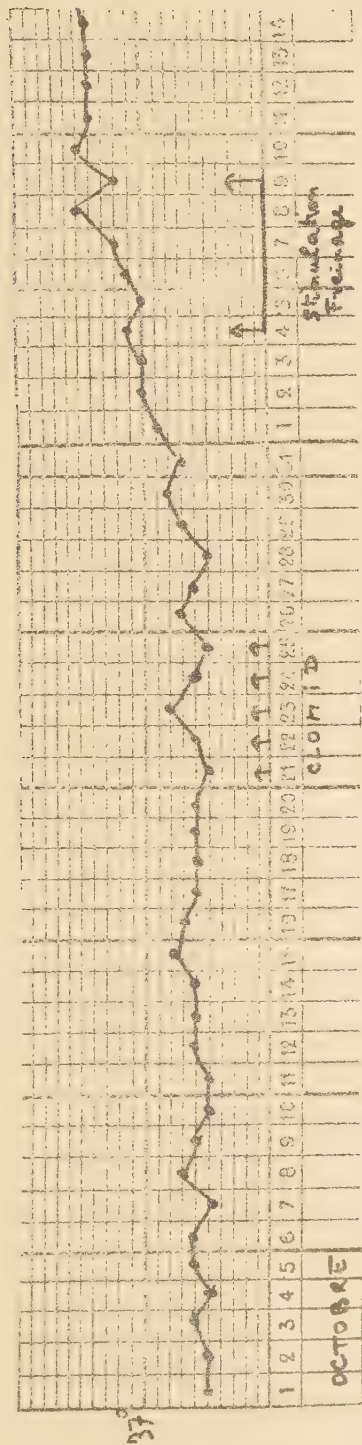
On pratique un cerclage à 3 mois $\frac{1}{2}$ de grossesse.

Les dosages hormonaux sont normaux pendant toute la grossesse.

L'accouchement se fait au terme de 8 mois $\frac{2}{3}$, donnant naissance à une fille normale de 2.700 g.

CONCLUSION : Grossesse après une cure de Clomiphène, chez une patiente atteinte d'anovulation.

OBSERVATION N° 19 - C... Monique



OBSERVATION N° 20

Mme H... Liliane, née en 1944, est suivie dans le Service pour une endométriose de la cloison recto-vaginale et du ligament utéro-sacré. Elle présente une stérilité primaire. Elle a eu ses premières règles à 13 ans, avec des cycles réguliers.

L'HSG est normale.

Le test de Hühner est peu satisfaisant par la rareté des spermatozoïdes (spermatozoïdes bien mobiles, mais rares en nombre).

En Octobre 1967, des dosages de base montrent une hyperandrogénie surrénalienne ; ils font prescrire 5 mg de Cortancyl par jour.

Créatinine	=	1,17
Pg	=	7
Foll.	=	30
17-C.S.	=	<u>14,5 mg</u>
PHA	=	5 mg/24 h.

Une épreuve de stimulation-freinage, en Décembre 1967, montre une légère hyperandrogénie ovarienne associée à des taux d'oestrogènes un peu insuffisants:

Volume urinaire	=	1.350
Créatinine ...	=	1,32
Pg	=	10
Pgt	=	2,3
O ₃	=	30
O ₁ + O ₂	=	25
A + E	=	2,8
17-OH	=	0,4

Après Cortancyl 5 mg, le taux des 17-Céto-St. redevient normal :

17-Céto.	=	8 mg
17-OH	=	2,5 mg

On tente pendant deux mois un traitement par le R 3806, sans succès ; puis, en Avril 1968, une cure de Clomid à raison de 50 mg par jour, du 4e jour au

9e jour du cycle, sans succès également. Il n'y a pas eu de douleurs pelviennes ni de formation de kyste ovarien.

CONCLUSION : Echec du Clomiphène dans cette stérilité avec hyperandrogénie et insuffisance folliculinique.

OBSERVATION N° 21

Madame G... Nina, âgée de 31 ans, consulte en Octobre 1967 pour stérilité primaire (mariée en 1964).

Elle a des cycles irréguliers longs (de 28 à 40 jours), avec des règles non douloureuses. L'HSG est normale. Le test de Kühner est bon. Des dosages hormonaux, pratiqués en Janvier 1968, montrent une insuffisance folliculinique, au 33e jour d'un cycle de 39 jours.

Phénol-stéroïdes = 20 µg

Prégnandiol = 5 mg

Les 17-céto. sont normaux.

La stimulation-freinage montre une discrète hyperandrogénie ovarienne associée à une discrète insuffisance progestéronique.

Créatinine = 1,21

Pg = 4

Pgt = 1,6

O₃ = 30

O₁ + O₂ = 45

A + E = 3

17-OH = 1

A la coelioscopie, on voit deux ovaires lisses.

En Novembre 1968, un traitement par Néopergonal (10 I.M.) est tenté. Mais on n'obtient pas d'ovulation et des règles surviennent le 1er Décembre, d'abondance habituelle (courbe thermique monophasique basse).

Les dernières règles étant du 3 Février 1969, on donne 50 mg de Clomid pendant 5 jours à partir du 5e jour du cycle. La montée thermique se fait au 18e jour à la date habituelle et la température reste élevée plus de 21 jours.

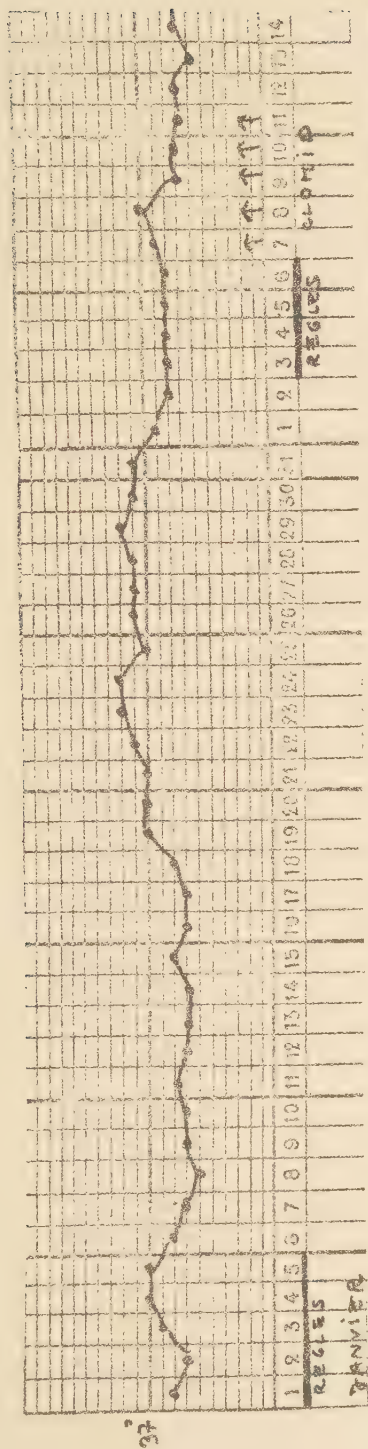
Des dosages hormonaux pratiqués le 20e jour de

la grossesse débutante montrent une insuffisance oestrogénique :

Phénol-stéroïdes	=	45 µg
Pg	=	9 mg

Fin Mars, on trouve à l'examen un col entrouvert avec une petite glaire, puis des saignements apparaissent.

CONCLUSION : Il est très vraisemblable, mais non absolument certain qu'il se soit agi d'une grossesse suivie de FC précoce.



OBSERVATION N° 22

Mme T... Joelle, âgée de 26 ans, consulte en Janvier 1969 pour stérilité secondaire.

Elle a eu ses premières règles à 14 ans et présente des cycles irréguliers, quelquefois de deux mois. Elle s'est mariée en 1965 et a eu une grossesse normale en 1966 (un garçon de 3.500 g). Elle a eu son retour de couches au bout de trois mois, puis a pris des oestro-progestatifs dans un but contraceptif, de Septembre 1967 à Février 1968. Une période d'aménorrhée s'est établie de Mars à Juillet, mais où elle a eu des règles spontanées. Une seconde période d'aménorrhée y a succédé jusqu'au mois de Novembre 1968, où elle a eu des règles ovulatoires spontanées (d'après la courbe thermique). Depuis cette époque, il n'y a pas eu de règles.

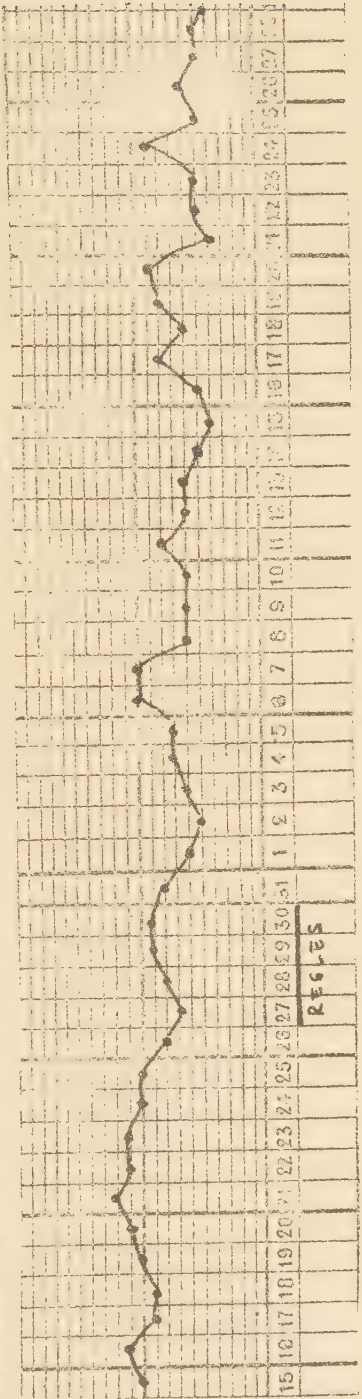
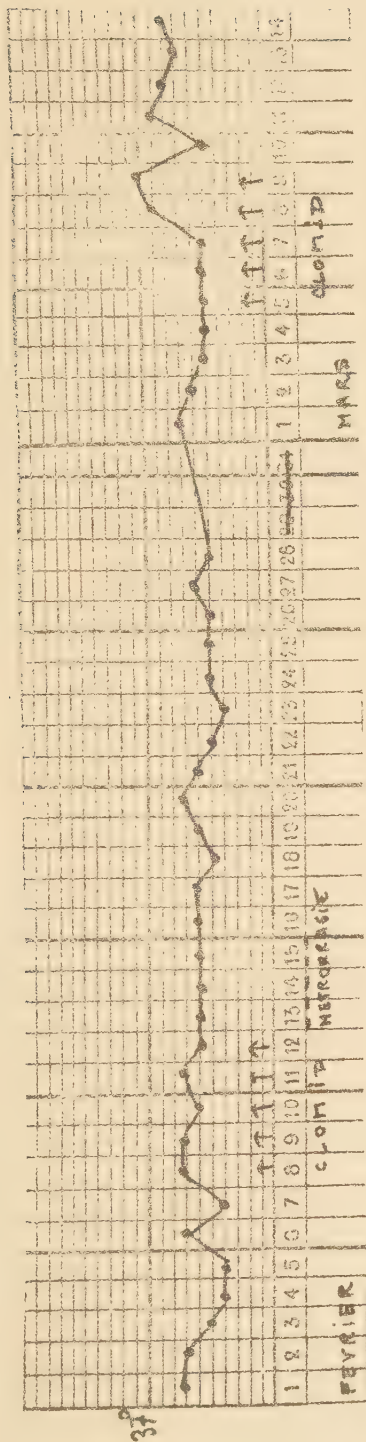
A l'examen en Février 1969, on trouve un ovaire kystique (kyste folliculaire). On donne 1 comprimé de Clomid à 50 mg pendant 5 jours, du 8 au 12 Février. La malade a des petits saignements pendant 4 jours, juste après la prise de Clomiphène, mais n'a pas de douleurs. La température est restée basse (36°6). Il n'y a pas d'ovulation.

On redonne, du 5 au 9 Mars, 100 mg de Clomid par jour. Cette fois, la température monte le 15 Mars, reste élevée au-dessus de 37° pendant 12 jours, puis des règles ovulatoires surviennent le 27 Mars.

Depuis, la température est basse.

On n'a pas de dosages hormonaux en phase hyperthermique post-Clomiphène.

CONCLUSION : Règles ovulatoires après la 2me cure de Clomiphène, alors que la patiente est en aménorrhée depuis 4 mois ; mais aménorrhée persistante à nouveau par la suite. Echec au point de vue de la stérilité.



OBSERVATION N° 23

Mme D... Monique, âgée de 27 ans, mariée en 1964, consulte en 1967 pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 13 ans ; ces cycles sont réguliers et toujours douloureux 8 jours avant les règles et le premier jour.

Le spermogramme du mari est moyen. Le test de Hühner est bon.

Une BE pratiquée au 28e jour est normale. L'HSG montre des trompes perméables, un passage péritonéal, une cavité utérine normale.

Une coelioscopie permet de constater l'existence d'une endométriose du ligament utéro-sacré, le reste des organes génitaux étant normaux.

Les dosages de base sont les suivants :

Pg = 5,5 mg
Ph-St.= 25 µg
17-CS.= 10,5 mg

Une épreuve de stimulation-freinage montre une transformation pseudo-gestative normale du corps jaune et une hyperandrogénie ovarienne modérée.

Créatinine = 1,17
Pg = 9 mg
Pgt = 2,7 mg
O₃ = 40 µg
O₁ + O₂ .. = 40 µg
A + E = 3 mg
17-OH = 0,7 mg

La malade reçoit 0,5 mg de Décadron par jour, de Juillet à Décembre 1967.

Les dernières règles étant du 29 Février 1968, on donne 200 mg de Clomid par jour pendant 5 jours, du 5 au 10 Mars. Le 11 Mars, l'examen du col montre la présence de glaire. Il n'y a pas d'augmentation

de volume des ovaires ni de douleurs pelviennes. Il y a eu une phase hyperthermique suivie de règles, donc pas de fécondation.

CONCLUSION : Echec du Clomiphène chez une patiente présentant une stérilité avec hyperandrogénie ovarienne.

0

0 0

OBSERVATION N° 24

Madame P... Ginette, 24 ans, consulte en Mars 1968 pour stérilité secondaire, après FCS à répétition.

Elle a été réglée à 10 ans $\frac{1}{2}$, a des cycles réguliers et une dysménorrhée primaire. Mariée en 1962, elle a fait 4 FCS, toutes au terme de 4 à 5 semaines (2 en 1964, 1 en 1965 et 1 en 1967).

L'HSG montre un utérus à fond arqué et des trompes perméables.

Le spermogramme du mari est normal.

L'épreuve de stimulation-freinage (en Février 1968) montre une insuffisance oestrogénique :

Créatinine	=	1,04 mg
Pg	=	6,5 mg
Pgt	=	1,7 mg
O3	=	25 μ g
O1 + O2 ..	=	15 μ g
A + E	=	2 mg
17-OH	=	0,9 mg
à part 17 CS	=	5 mg

On pratique trois cures de Clomiphène :

- 1ère cure en Novembre 1968 : 75 mg X 5 jours à partir du 4e jour du cycle ; décalage thermique au 20e jour du cycle ; phase hyperthermique de 14 jours, puis règles.

On note à l'examen : une augmentation de l'ovaire gauche au 16e jour, une glaire assez abondante au 19e jour ; et les dosages hormonaux au 26e jour après 2 injections I.M. d'HCG à 5.000 u. montrent une sécrétion oestrogénique normale et une très forte réponse progestéronique :

Créatinine	=	1 mg
Pg	=	19 mg
Pgt	=	3 mg
O3	=	50 μ g
O1 + O2 ..	=	20 μ g

- 2ème cure en Janvier 1969 : 75 mg X 5 jours à partir du 4e jour du cycle ; décalage thermique au 16e jour ; phase hyperthermique irrégulière de 9 jours, puis règles.

- 3ème cure en Février 1969 : 100 mg X 5 jours à partir du 4e jour du cycle ; décalage thermique au 20e jour, et fécondation.

18 jours après le décalage thermique, on note à l'examen une augmentation de volume de l'ovaire gauche, un utérus arrondi, des seins gravides ; les dosages hormonaux confirment la grossesse débutante (18 jours).

Pg	=	11,5 mg
Ph-St.	=	180 µg
17-CS	=	7,5 mg

Les dosages hormonaux sont normaux à la 10me, 11me, 13me semaine.

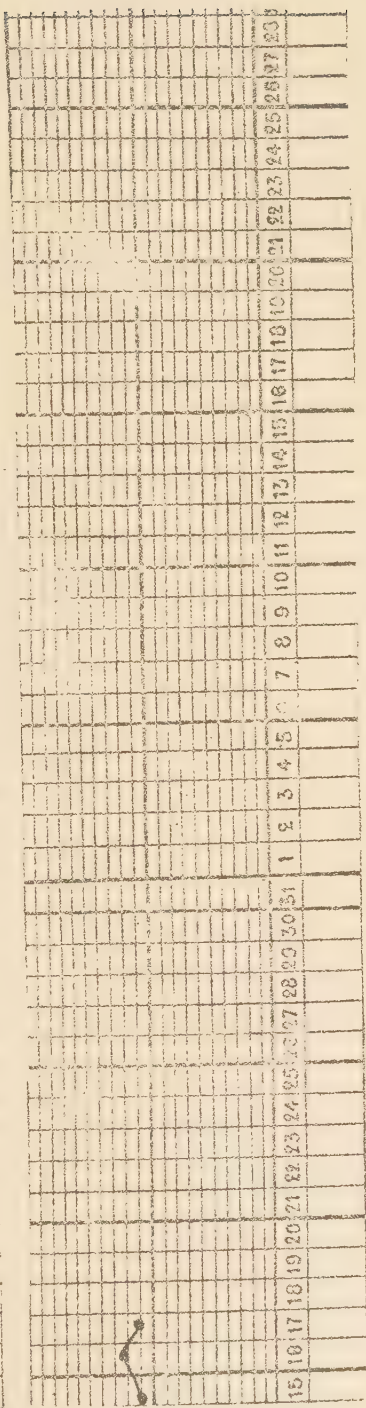
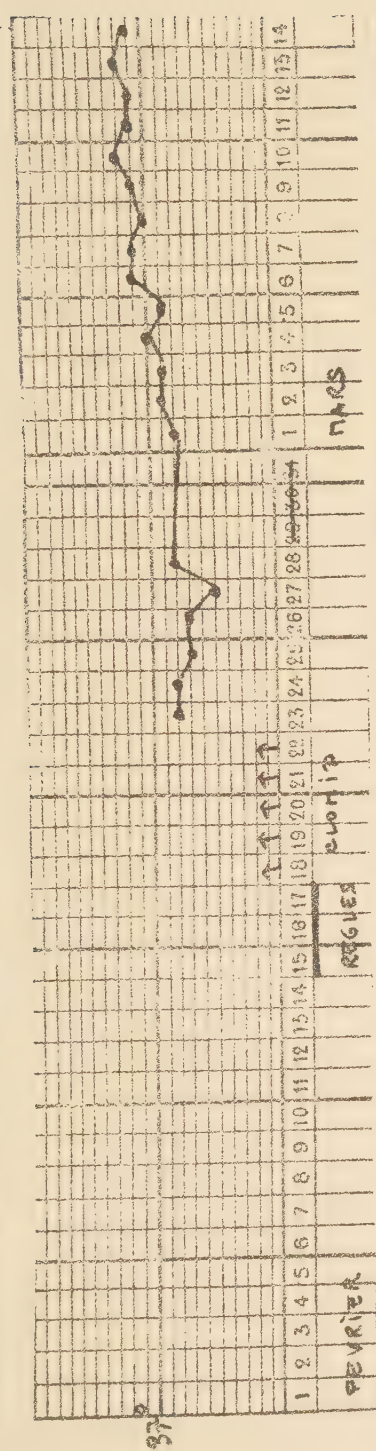
On institue un traitement par Tocogestan, EO, Distilbène, Foldine. La grossesse se déroule normalement (actuellement 8 mois).

CONCLUSION : Grossesse le cycle même de la 3me cure de Clomiphène, chez une malade présentant une insuffisance folliculinique.

o

o o

OBSERVATION N° 24 - P... Ginette



OBSERVATION N° 25

Madame M... Josephe, 27 ans, mariée en 1960, consulte en Octobre 1968 pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 10 ans ; a des cycles irréguliers. Dans ses antécédents, on relève une primo-infection tuberculeuse à 11 ans, qui a nécessité un séjour de trois mois en aérium. Par contre, l'HSG montre des trompes perméables et une cavité utérine normale.

Le spermogramme du mari est convenable.

L'épreuve de stimulation-freinage au 20e jour du cycle montre une insuffisance oestrogénique et une réponse lutéale normale.

Créatinine	=	1,02 mg
Pg	=	8,5 mg
Pgt	=	1,4 mg
O3	=	<u>20</u> µg
O1 + O2 ..	=	<u>20</u> µg
A + E	=	1,5 mg
17-OH	=	1 mg

La patiente prend 50 mg de Clomid pendant 5 jours, en Mars 1969. Il n'y a aucune douleur pendant le cycle, mais les règles du 5 Avril sont douloureuses.

Une 2me cure de Clomid, à raison de 100 mg par jour, pendant 5 jours, du 8 au 12 Avril, ne détermine aucune douleur pelvienne. Le décalage thermique se fait le 10me jour. Après une phase hyperthermique de 14 jours, les règles surviennent. On note à l'examen un col sec le 11me jour et un ovaire gauche augmenté de volume. Une épreuve de stimulation-freinage après Clomid est pratiqué au 17e jour et montre une amélioration de l'insuffisance folliculaire.

Créatinine	=	1,31
Pg	=	7,5
Pgt	=	1,9
O3	=	<u>55</u>
O1 + O2 ..	=	<u>35</u>

CONCLUSION : Amélioration de l'activité
oestrogénique après Clomiphène, mais échec sur la
stérilité.

o

o o

OBSERVATION N° 26

Madame B... Andrée, âgée de 25 ans, mariée depuis 4 ans, consulte en 1968 pour stérilité primaire. Elle a eu ses premières règles à 13 ans, a des cycles réguliers de 28 jours avec dysménorrhée du 1er jour des règles. L'HSG est normale.

Le spermogramme du mari est normal.

Une épreuve de stimulation-freinage de Février 1968 montre une insuffisance folliculinique du corps jaune associée à un hyperlutéinisme.

Volume urinaire =	1.810
Créatinine =	1,19
Pg =	15,5
Pgt =	2.
O3 =	<u>25</u>
O1 + O2 =	<u>20</u>
A + E =	1,6
17-OH =	0,7

En Août 1968, on essaie un traitement par Oestradiol-Retard, suivi de règles ovulatoires le 20 Août, puis de règles ovulatoires le 14 Septembre, sans succès de grossesse. On prescrit alors 4 comprimés de Clomiphène pendant 5 jours, qui sont pris à partir du 5e jour, c'est-à-dire du 18 au 22 Septembre compris. Le 23 Septembre, à l'examen, le col est sec. L'ovaire droit est normal, l'ovaire gauche un peu plus gros. Il n'y a pas de douleurs pelviennes. Le décalage thermique se fait le 30 Septembre, au 16e jour. Un dosage hormonal est pratiqué après une injection I.m. de 5.000 u. de HCG, la veille du décalage (O3 = 10 ; O1 + O2 = 10). Malgré les taux faibles d'oestrogènes, une grossesse se déroule le même cycle et des D.H. au terme de 8 semaines sont normaux.

Volume urinaire =	1.070
Créatinine =	1,11 mg
Pg =	14,5 mg
Ph.-St. =	320 µg
17-CS =	9,5 mg

La patiente accouche à terme d'un enfant de sexe féminin, qui décède peu après la naissance.

Les conclusions de l'autopsie de l'enfant sont les suivantes : atrésie segmentaire colique droite et surcharge glycogénique du foie et du coeur.

Il faut noter que le père de l'enfant a une glycémie à 1 g.50 en général et que la grand'mère de la mère était diabétique.

CONCLUSION : Grossesse le cycle même de la 2^{me} cure de Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance folliculinique.

Décès de l'enfant.

o

o. o

OBSERVATION N° 27

Madame L... Nicole, âgée de 28 ans, mariée en 1964, consulte en 1968 pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 13 ans, a des cycles de 31/33 jours, avec dysménorrhée du premier jour des règles. L'étude de la courbe thermique montre une durée du corps jaune variable (de 12 à 21 j.).

Les dosages hormonaux au 20e jour d'un cycle de 30 jours sont les suivants :

Volume urinaire	=	680
Créatinine	=	0,96
Pg	=	4,5 mg
Ph.-St.	=	20 µg

(Le décalage thermique avait eu lieu la veille du dosage).

Une épreuve de stimulation-freinage met en évidence une hyperandrogénie ovarienne associée à une insuffisance oestrogénique.

Volume urinaire	=	800
Créatinine	=	0,89 mg
Pg	=	5 mg
Pgt	=	1,2 mg
O3	=	25 µg
O1 + O2	=	25 µg
A + E	=	<u>3</u>
17-OH	=	0,7

Une insufflation utéro-tubaire montre un passage tubo-péritonéal.

Les dernières règles étant du 3 Octobre 1968, on donne, du 10 au 14, 150 mg de Clomid par jour. Au 12e jour, on trouve à l'examen un ovaire droit augmenté de volume ; le gauche est normal. Le décalage thermique se produit entre le 19me et le 20me jour. Après 12 jours d'hyperthermie, les règles surviennent à la date habituelle. Il n'y a pas eu de douleurs pelviennes.

Des dosages hormonaux sont pratiqués après 2 injections I.M. de 5.000 un. de HCG, le jour même de la montée thermique. Aussi les taux faibles qui sont rapportés sont sans signification valable :

Volume urinaire	=	1.100
Créatinine	=	0,80 mg
Pg	=	2,5 mg
Pgt	=	1 mg
O3	=	15 µg
O1 + O2	=	10 µg
17-Céto.	=	8 mg

Une HSG est pratiquée en Janvier 1969 et montre la présence d'un polype intra-cavitaire, qui est cureté par la suite.

CONCLUSION : Echec du Clomiphène devant cette stérilité avec insuffisance oestrogénique avec légère hyperandrogénie ovarienne.

o .
o o

OBSERVATION N° 28

Madame B... Jeanne, âgée de 26 ans, consulte en 1968 pour stérilité primaire.

Elle a des règles depuis l'âge de 15 ans, irrégulières, avec dysménorrhée du premier jour.

Le spermogramme du mari est peu satisfaisant : oligo-asthénospermie avec 45 % de formes anormales et très nombreux polynucléaires et bacilles.

Après un traitement par Totapen et des bains de siège froids, on note un très bon test de Hühner.

L'HSG est normale. L'examen gynécologique montre un utérus normal, deux ovaires gros et fermes (probablement polykystiques), et de plus une pilosité mammaire et péri-arcolaire. L'épreuve de stimulation-freinage met en évidence une hyperandrogénie ovarienne, associée à une insuffisance oestrogéno-lutéinique (Novembre 1968) :

Volume urinaire	=	900
Créatinine	=	1,20
Pg	=	2,5 mg
Pgt	=	1 mg
O3	=	25 µg
O1 + O2	=	15 µg
A + E	=	<u>3</u> mg
17-OH	=	0,7 mg

Les dernières règles étant du 1er Février 1969, on prescrit un traitement par Clomid : 450 mg par jour au 4e jour du cycle, pendant 3 jours, qui est suivi par des règles le 27 Février, et ensuite sans aucun traitement, la patiente n'a plus de règles et est enceinte. (A noter que le 14 Mars, des antibiotiques sont prescrits pour une grippe).

A 1 mois $\frac{1}{2}$ de grossesse, l'utérus a augmenté de volume, l'ovaire droit est gros, un écoulement de glaire existe au niveau du col. Les dosages hormonaux sont faibles, surtout au point de vue lutéinique:

6 semaines : (Pg 4,5 mg
(Ph.-St. 70 µg
(17-CS. 6,5 mg
8 semaines : (Pg 4,5 mg
(Ph.-St. 250 µg
(11 Mai 1969) (17-CS. 9 mg

L'accouchement se fait à terme. L'enfant de sexe féminin est bien portant.

CONCLUSION : Grossesse le cycle suivant la prise de 150 mg de Clomiphène, chez une patiente présentant une insuffisance oestrogéno-lutéinique avec une légère hyperandrogénie ovarienne.

o
o o

OBSERVATION N° 29

Madame P... Claudine, 30 ans, consulte en 1968 pour une stérilité primaire (depuis 12 ans).

Le spermogramme du mari montre une oligospermie sans asthénospermie ni formes anormales.

Elle a eu ses premières règles à 11 ans $\frac{1}{2}$, régulières tous les 28/30 jours.

Différents dosages hormonaux et une biopsie d'endomètre ont mis en évidence une insuffisance progestéronique associée à une hyperfolliculinie.

Epreuve de stimulation-freinage de Novembre 1962 :

Créatinine	=	1,62	
Pg	=	3	mg
Pgt	=	0,8	mg
O3	=	60	µg
O1 + O2 ..	=	45	µg

avec des FSH + à 30
- à 60

L'HSG montre une hypoplasie utérine, des trompes perméables et deux grandes fossettes ovariennes.

On prescrit une première cure de Clomiphène en Octobre 1968 (4 c. X 5 j.). La patiente s'est plainte d'une douleur vive un seul jour (celui du décalage thermique le 14e jour). Après un plateau hyperthermique de 16 jours, les règles sont survenues à la date normale.

Deuxième cure en Décembre : 4 c. X 5 j. Le 15e jour, le col est sec et étroit, l'ovaire droit sensible et un peu rénitent, l'ovaire gauche perçu, normal. La température monte entre le 17e et le 18e jour. Une épreuve de stimulation freinage au 24e jour donne les résultats suivants : insuffisance folliculinique :

Volume urinaire	=	600
Créatinine	=	1,29
Pg	=	7 mg
Pgt	=	2,5 mg
O3	=	30 µg
O1 + O2	=	25 µg
17-Céto	=	7 mg

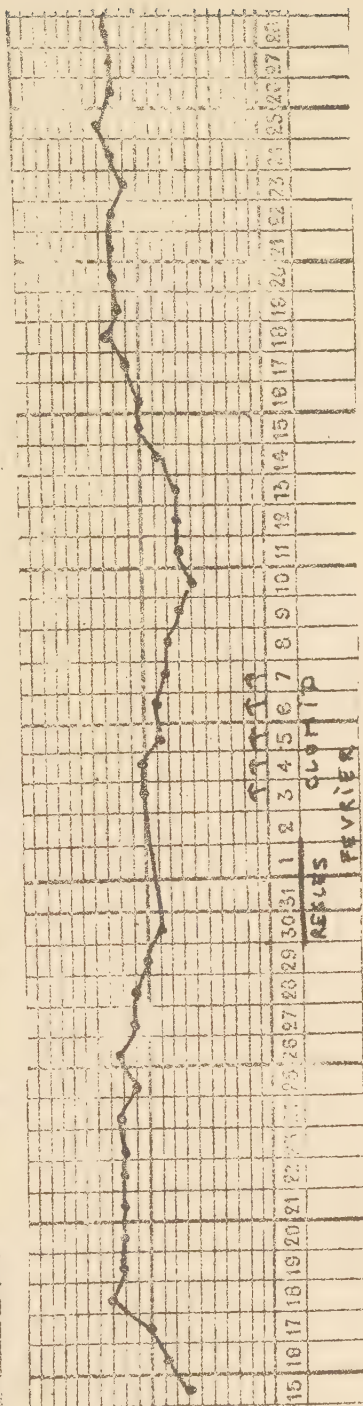
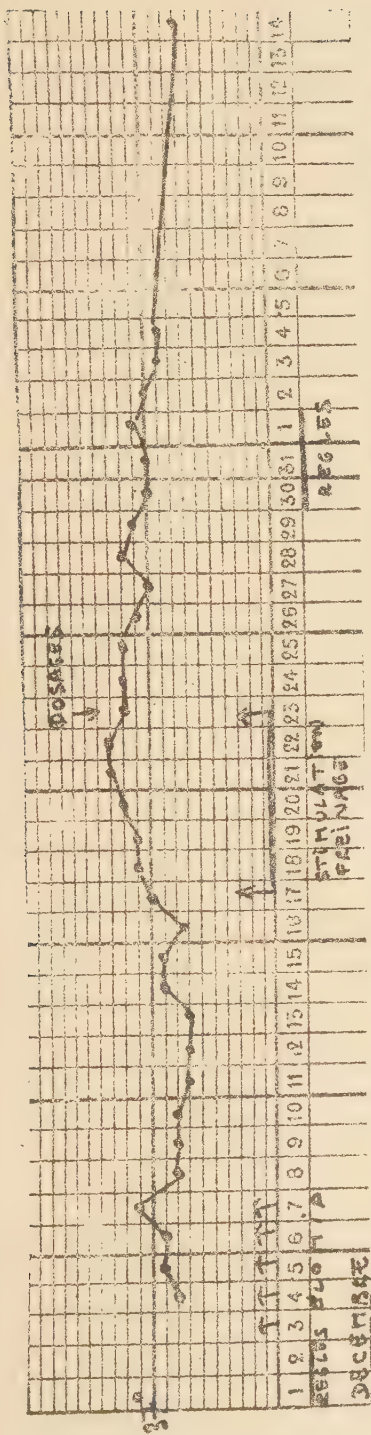
Après 14 jours d'hyperthermie, les règles surviennent (à la date habituelle).

Ensuite, 3e cure en Février 1969 : décalage thermique au 17e jour, phase hyperthermique de 17 jours, puis règles.

4e cure en Mars 1969 : décalage thermique au 16e jour, phase hyperthermique de 16 jours, puis règles, sans succès de grossesse. On note une élévation de la température sous Clomiphène (voir Courbe).

CONCLUSION : Pas de correction de l'insuffisance folliculinique après 2 cures de Clomiphène. Echec devant cette stérilité (4 cures).

o
o o



OBSERVATION N° 30

Madame F... Claude, 29 ans, consulte en 1968 pour stérilité primaire (depuis 4 ans).

Elle a eu ses premières règles à 12 ans. Ces cycles ont été longtemps irréguliers (de 1 à 2 mois). Depuis son mariage, ils sont en moyenne de 30 jours, avec une phase lutéale 2 fois sur 3 normale de 14 jours et 1 fois sur 3 courte.

L'HSG est normale (1964).

Des dosages de base (Octobre 1964) montrent une hyperandrogénie surrénalienne et une insuffisance pro-gestéronique.

Pg	=	<u>0.5</u> mg
Phénol-St.	=	25 µg
17-CS. ...	=	<u>16</u> mg
DHA	=	12 mg

Epreuve de stimulation-freinage au 33e jour d'un cycle de 37 jours :

Volume urinaire	=	800
Créatinine	=	0,99
Pg	=	<u>3</u> mg
Pgt	=	1,4 mg
O3	=	40 µg
O1 + O2	=	35 µg
A + E	=	2 mg
17-OH	=	0,6 mg

Le spermogramme du mari est normal. On retrouve souvent à l'examen du col une glaire épaisse et sale qui est améliorée après un traitement de Totapen, améliorant par là le test de Hühner.

Un traitement par Décadron a été prescrit en Février 1968 à raison de $\frac{1}{2}$ c. de Décadron à 0,5 mg par jour, mais a été interrompu par la patiente au bout de 6 mois.

Deux cures de Clomid sont tentées sans succès :

- en Décembre 1968, à raison de 50 mg/j. pendant 5 jours ;

- en Janvier 1969, à raison de 100 mg/j. pendant 5 jours ;

ovulation au 15^e jour ; pas de modification de la durée du cycle.

Un test Clomid + 1 I.M. de 5.000 un. de HCG montre une insuffisance oestrogénique au 19^e jour du cycle :

Volume urinaire	=	1.200
Créatinine	=	1,18
Pg	=	6,5 mg
Pgt	=	1,9 mg
O3	=	15 µg
O1 + O2	=	35 µg

CONCLUSION : Pas de correction du déséquilibre hormonal par le Clomiphène ; échec au point de vue de la stérilité.

OBSERVATION N° 31

Madame J... Joséphine, âgée de 34 ans, mariée en 1963, consulte en 1968 pour stérilité primaire. Elle a eu ses premières règles à 14 ans, a des cycles irréguliers de 21 à 40 jours, et présente un hirsutisme. L'HSG est normale. Le test de Hühner est convenable. L'étude de la courbe thermique montre des cycles anovulatoires et irréguliers. La patiente a reçu de la Trioestrine-retard pendant plusieurs mois.

Une épreuve de stimulation-freinage, pratiquée en Juin 1968, montre une hyperandrogénie surrénalienne et une insuffisance lutéale ; en fait, ce cycle a duré 70 jours et a été anovulatoire.

	Avant le test (28e j.)	Sous DXM (33e j.)	Sous DXM + HCG 5.000 un. X 3 (39e j.)
Vol. urin.	1.410	1.520	2.050
Créatinine	1,31	1,31	1,47
Pg			Traces
Pgt			0,3
O3	10		25
O1 + O2	25		20
17-C.S.	<u>16</u>		
A + E	9	2	2,5
17-OH	<u>8</u>		0,7
DHA	<u>6</u>		
17-C.S.			
oxygénés en 11	<u>3</u>		

Après un traitement pendant un mois de 1 mg de Décadron par jour, le taux des 17-cétos. est à 5 mg/24 h.

En Janvier 1969, après un traitement par 2 c. de Méthodiol pendant 10 jours, provoquant des règles, on prescrit 50 mg de Clomid du 5e au 10e jour du cycle. Un décalage thermique se produit entre le 22e et le 23e jour, et après 8 jours de légère hyperthermie

(37°), se produisent des règles, puis la courbe reste monophasique.

On refait un traitement par Lutométrodiol, 2 c. X 7 jours, du 19 au 25 Avril. Les règles surviennent le 27. On donne une 2e cure de Clomid 50 mg. X 5 jours à partir du 5me jour. Le décalage thermique se produit entre le 17e et le 18e jour. Cette fois-ci, la température est plus élevée, autour de 37°, pendant 14 jours et les règles surviennent fin Mai.

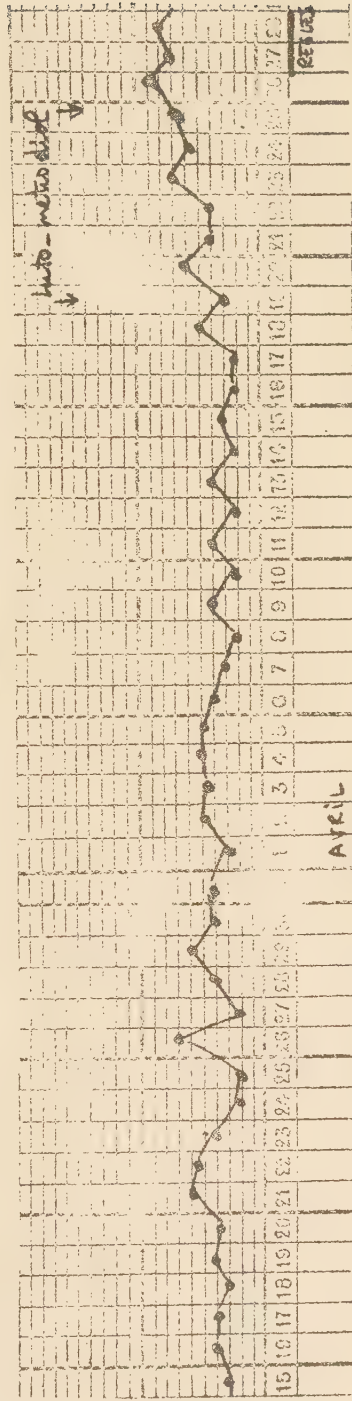
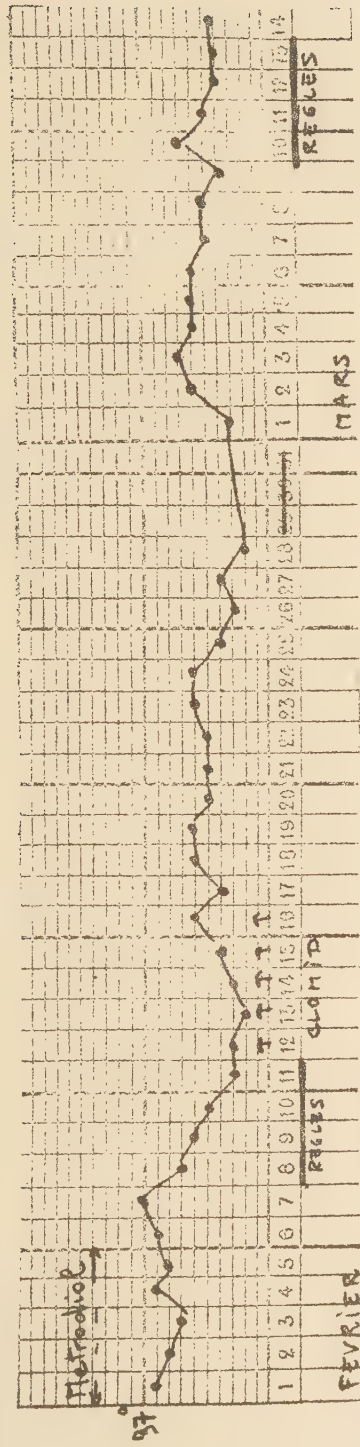
On entreprend une troisième cure de Clomid en Juin, sans succès, puis une quatrième en Septembre. Ce mois-là, le décalage thermique se fait au 17me jour du cycle et des dosages urinaires le jour du décalage montrent une forte réponse oestrogénique au Clomiphène :

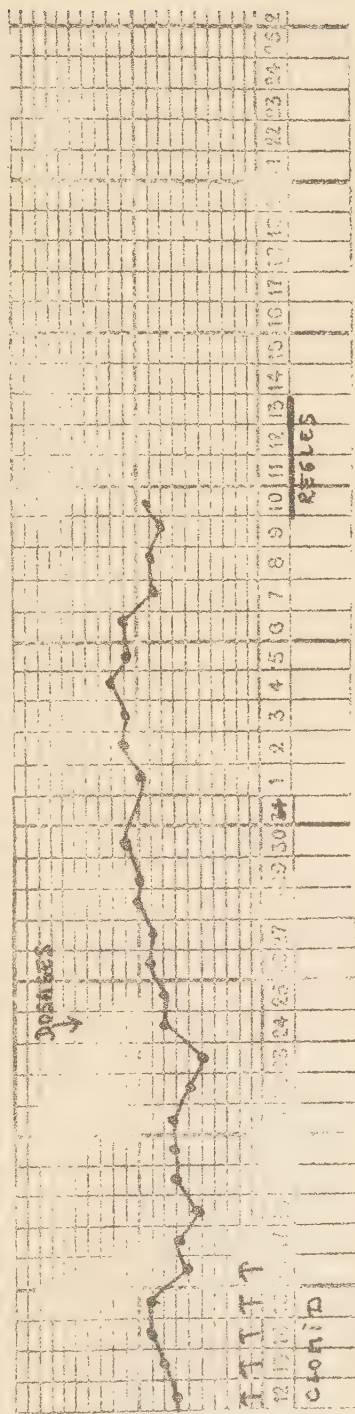
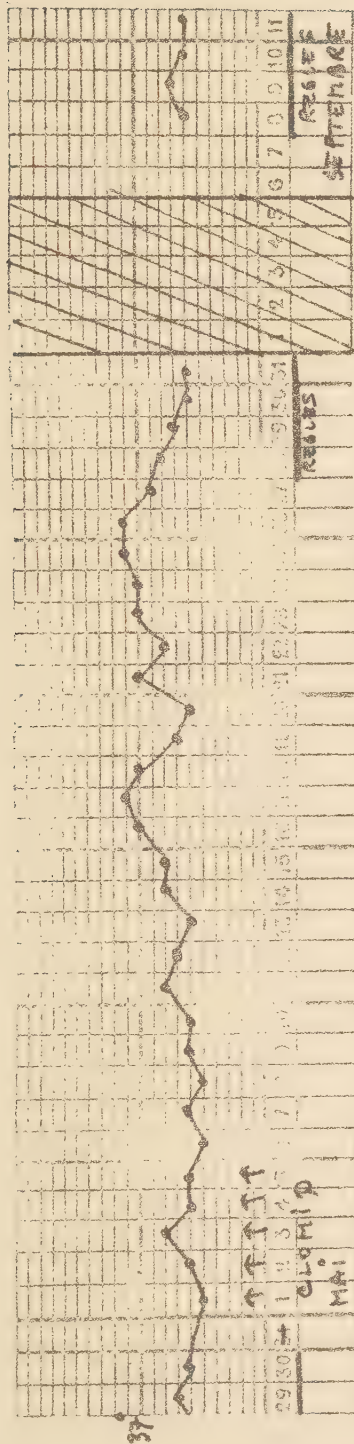
Pg	=	2 mg
17-céto.	=	10,5 mg
17-OH	=	7,5 mg
O3	=	<u>80</u>
O1 + O2	=	<u>200</u>
DHA	=	0,7

Mais il n'y aura pas de grossesse. Les règles surviennent après 16 jours de plateau hyperthermique.

CONCLUSION : Forte réponse oestrogénique à la 4me cure de Clomiphène ; échec en ce qui concerne la stérilité.

OBSERVATION N° 31 - J... Joséphine (1)





OBSERVATION N° 32

Madame G... Maryse, âgée de 23 ans, mariée à 20 ans, consulte en 1966 pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 10 ans, à des cycles très irréguliers de 15 jours à deux mois.

Le spermogramme du mari est normal.

L'HSG montre un utérus avec éperon du fond, des trompes perméables et un isthme un peu large.

L'étude de la courbe thermique met en évidence des cycles anovulatoires (quelquefois de deux mois), suivis de règles hémorragiques.

La BE montre l'existence d'une action folliculinaire, mais pas d'action lutéale.

L'examen retrouvant des ovaires gros, on pratique une coelioscopie qui montre des organes génitaux normaux et deux ovaires petits avec des follicules, mais aucune trace d'ovulation ni de corps jaune. La biopsie des ovaires confirme la coelioscopie :

- présence de follicules primordiaux ;
- présence de follicules atrétiques entourés d'une thèque non lutéinisée ;
- absence de corps jaunes récents ou anciens.

Une épreuve de stimulation-freinage, en Octobre 1967, montre une hyperandrogénie ovarienne, une absence de réponse progestéronique et une réponse oestrogénique relativement importante pour un cycle de type anovulatoire :

	Dosage de base 15e jour	Sous DXM 20e jour	Sous DXM + HCG 27e jour
Vol. ur.	660	1,320	840
Créatinine	0,98	1,13	0,83
Pg			Traces
Pgt			1

03			25
01 + 02			35
17-C.S.	8,5		
A + E		4	<u>6,5</u>
17-OH		0,6	1
DHA	1		

En Mai 1968, on tente un traitement par le Ferrosan, 2 c. X 20 j., sans succès (pas d'ovulation).

On fait une 1e cure de Clomid en Septembre 1968, après un traitement de 10 jours de Métrulène provoquant des règles. On donne 50 mg X 5 j., du 6e au 10e jour du cycle. Un décalage thermique se produit entre le 23e et le 24e jour. Après 12 jours d'hyperthermie, des règles ovulatoires surviennent, très douloureuses. Le 8e jour du plateau thermique, il y a eu une petite hémorragie sans douleur. Après les règles, la température reste basse, et en Décembre on tente une 2me cure de Clomid, sans succès (pas d'ovulation ni de règles).

En Janvier 1969, on fait un traitement par Ferrosan + HCG, sans succès (pas d'ovulation, pas de règles).

On tente alors une 3e cure de Clomid après 10 jours de Lutestral, provoquant des règles le 17 Février 1969. On donne 100 mg de Clomid pendant 7 jours du 5e au 11e jour. Un décalage thermique se produit entre le 19e et le 20e jour, suivi d'un plateau hyperthermique. Au bout de 15 jours d'hyperthermie, des dosages hormonaux sont pratiqués au 34e jour sous Clomiphène :

Volume urinaire = 920
 Créatinine = 1,10
 Pg = 30,5 mg
 Pgt = 6,5 mg
 Ph.-St. = 800 µg
 17-C.S. = 13 mg.

Une grossesse se déroule.

A 7 semaines : Pg = 16
Ph.-St. = 245

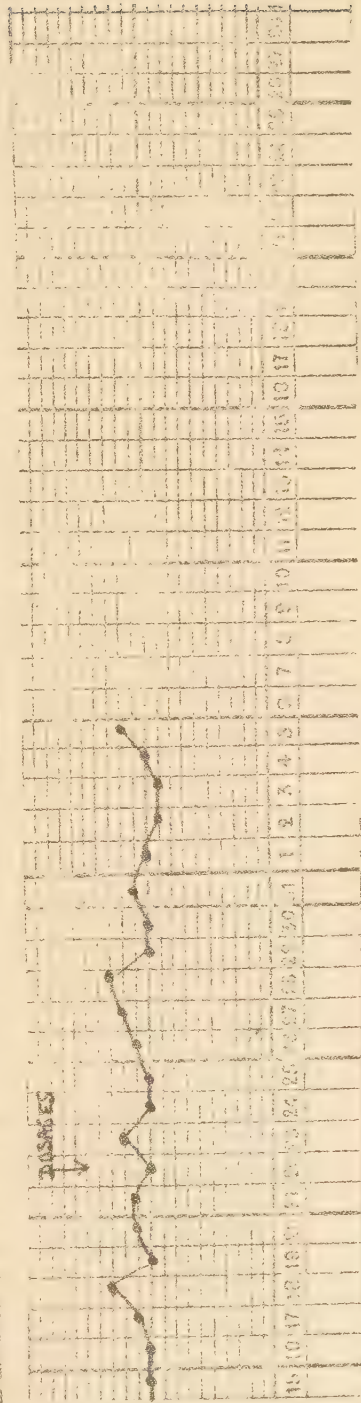
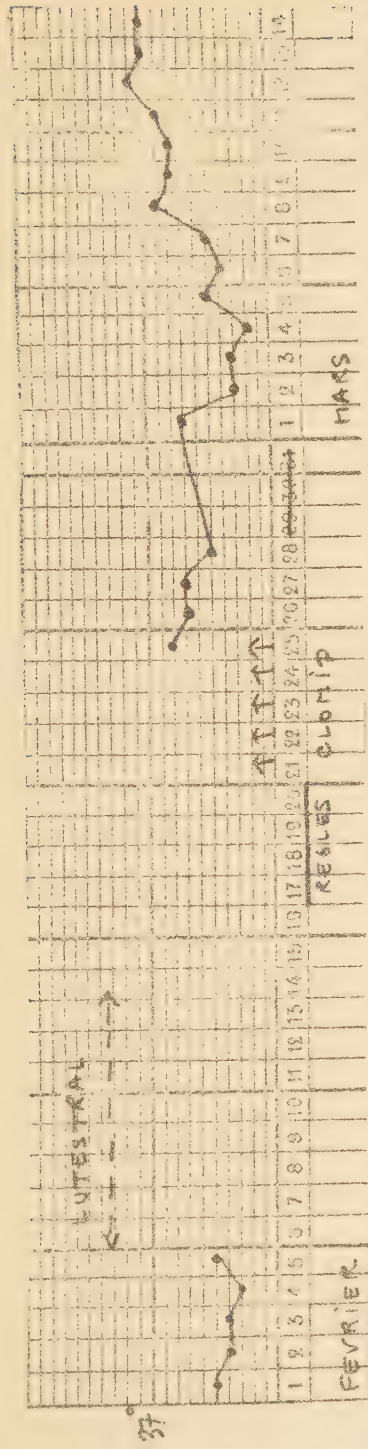
A 10 semaines : Pg = 20,6
Ph.-St. = 390

Au bout de 3 mois, les dosages sont redevenus normaux pour l'âge de la grossesse.

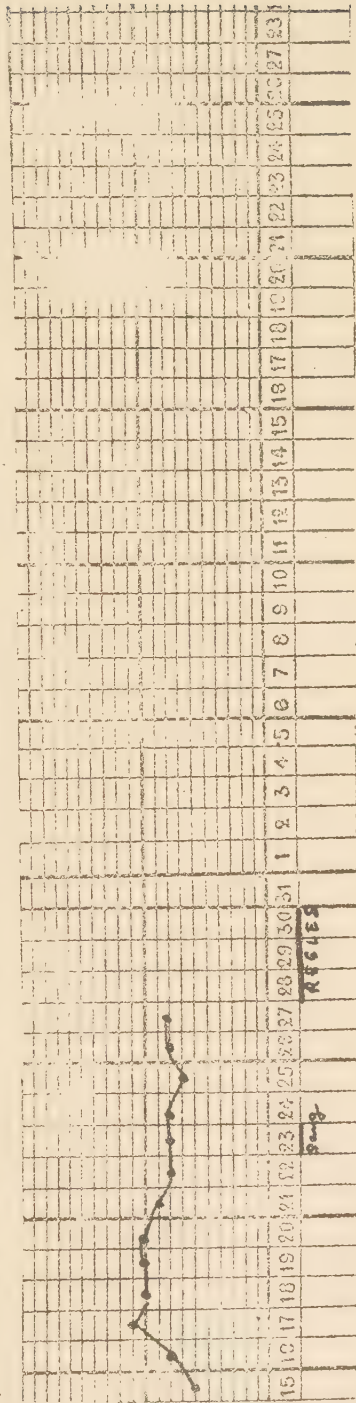
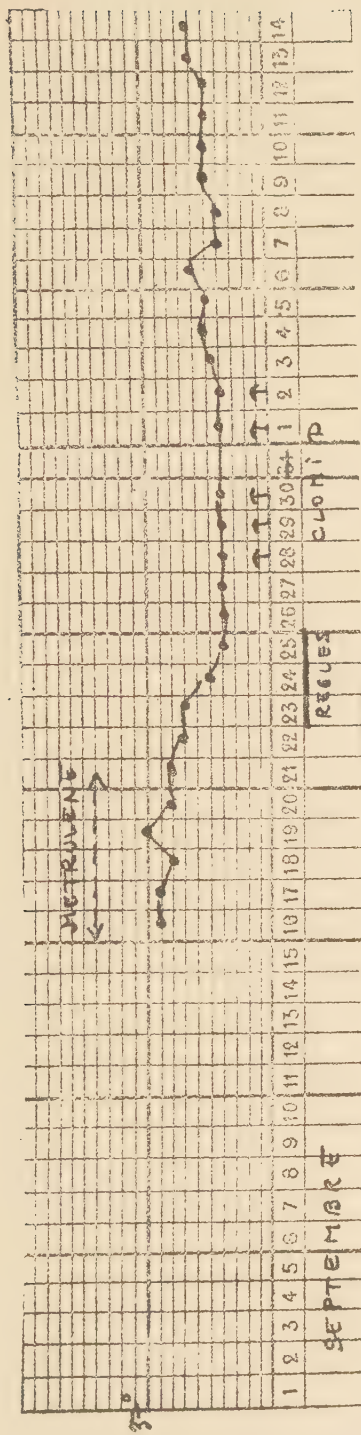
On pratique un cerclage du col à 3 mois de grossesse (isthme large à l'HSG).

L'accouchement se fait au terme de 8 mois.
L'enfant, de sexe masculin, bien portant, pèse 2.600 g.

CONCLUSION : Grossesse le cycle même de la 3^{me} cure de Clomiphène, dans un cas de stérilité primaire par anovulation.



OBSERVATION N° 32 - 6... Maryse (2)



OBSERVATION N° 33

Madame S... Yolande, âgée de 20 ans, consulte en Décembre 1968 pour aménorrhée secondaire et galactorrhée survenue spontanément depuis 7 mois.

Elle a été réglée à 13 ans $\frac{1}{2}$; ses cycles étaient irréguliers, de 1 mois à 1 mois $\frac{1}{2}$. Elle s'est mariée en 1966 et ne désire pas d'enfant (coût interrompu).

L'utérus est petit et les ovaires sont perçus normaux des deux côtés.

La radio du crâne est normale.

La courbe thermique est à 36°5 de septembre à décembre 1968.

Les dosages hormonaux, en Octobre 1968, montrent l'insuffisance lutéale totale :

Pg = 1 mg/24 h.
Foll. = 30 ✓
17-C.S. = 11 mg
FSH + 5 US

On prescrit une cure de Clomid associée à un traitement par Lutométrodiol pendant un mois, afin d'inhiber la libération de LH. Une grossesse n'étant pas souhaitée, on commence le Lutométrodiol le 24 Décembre et on donne 50 mg de Clomid du 23 au 27 Décembre. La température s'élève immédiatement sous l'action du Lutométrodiol.

Le 6 Janvier (15 jours après la prise du 1er comprimé de Clomid), la patiente ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel (ni céphalées, ni sueurs, ni nausées). A l'examen, on trouve un col sans glaire, un ovaire gauche normal, mais une augmentation de volume de l'ovaire droit (bonne prune) qui est caractéristique et qui signe l'importance de la décharge de FSH par l'hypophyse sous l'action du Clomid. Le 9 Janvier, l'ovaire droit est toujours gros.

On redonne 50 mg de Clomid du 9 au 11 Janvier. Le 16, l'ovaire droit est inchangé. La patiente s'est plainte de douleurs pelviennes le 14. Les règles surviennent le 16 Janvier et sont d'abondance normale. Des dosages hormonaux pratiqués le 14 Janvier montrent une activité oestrogénique très importante :

Volume urinaire = 1.160
Créatinine = 1,16
Pg = 1 mg
O3 = 55 µg
O1 + O2 = 45 µg
17-C.S. = 10,5 mg

A l'arrêt du Lutométrodiol, le 22 Janvier, la température redescend à 36°6.

Le cycle suivant de 33 jours, on note un décalage thermique au 24me jour, avec un plateau thermique de 9 jours faible, mais caractéristique. Il n'y a pas eu de douleurs pelviennes à l'ovulation.

Le deuxième cycle suivant la prise du Clomid dure 56 jours. On note sur la courbe thermique une montée thermique imparfaite, de 10 jours. La galactorrhée persiste.

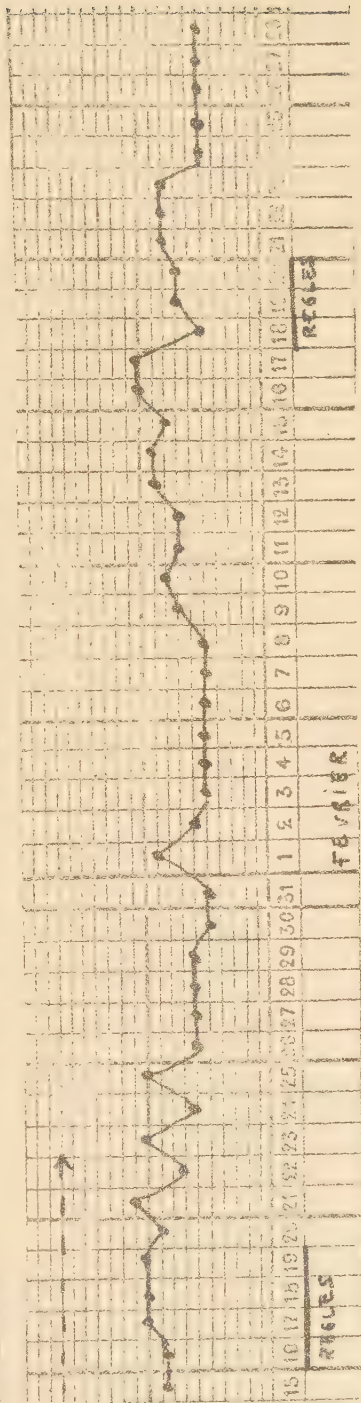
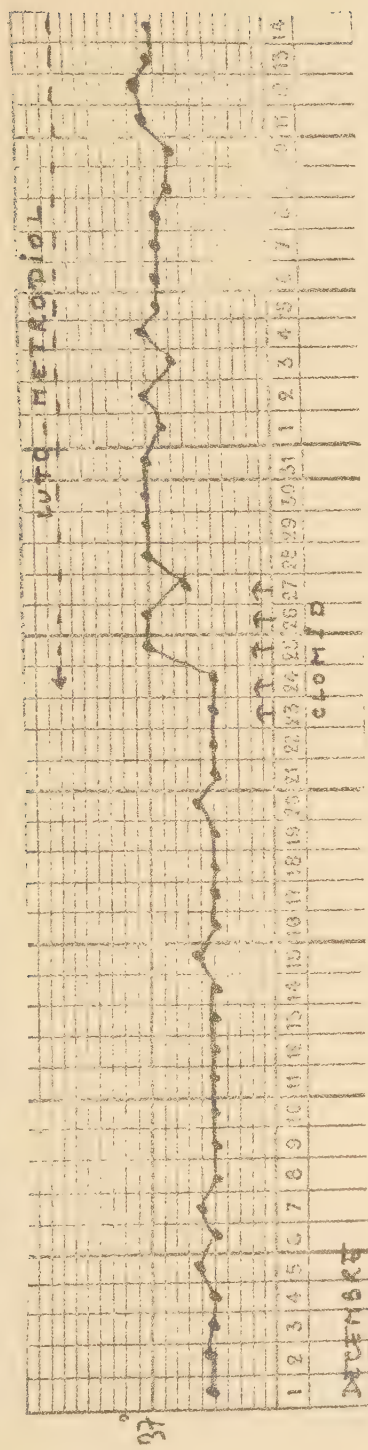
P.S.- Une grossesse a commencé le 12 Juin 1969 (le 3me cycle après Clomiphène) ; elle paraît évoluer normalement.

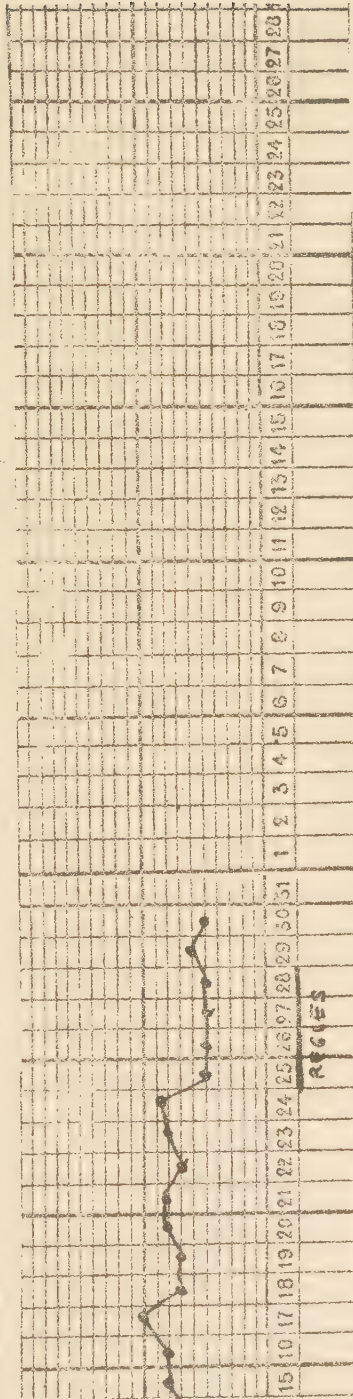
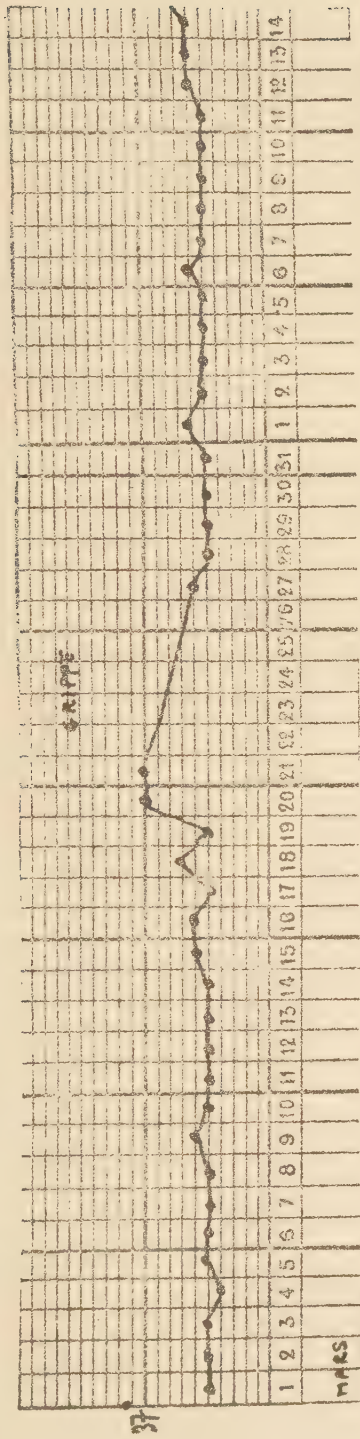
CONCLUSION : Guérison de l'aménorrhée après une cure de Clomiphène.

Aucune action sur la galactorrhée.

Développement d'une grossesse à la 3me ovulation après traitement.

OBSERVATION N° 33 - S... Yolanda (1)





OBSERVATION N° 34

Madame C... Françoise est suivie depuis Avril 1961 pour polyménorrhée et hyperménorrhée, troubles qui ont commencé après un accouchement. La courbe thermique est monophasique. Les dosages hormonaux montrent des 17-cétostéroïdes à 19 mg avec DHA à 9,4 mg.

Un traitement par corticothérapie amène une disparition des troubles des règles et l'apparition sur la courbe thermique de décalages plus fréquents, mais non constants.

En Février 1968, les troubles réapparaissent : hyper et polyménorrhées, lors de cycles anovulatoires alternant avec des cycles ovulatoires. Au 21^{me} jour d'un cycle ovulatoire :

Pg	=	8,5 mg
Ph.-St.	=	15 µg
17-C.S.	=	9,5 mg
17-OH	=	8 mg

En Décembre 1968, on prescrit 3 cures de Clo-miphène. Chaque cure est suivie de cycles ovulatoires, comme en témoignent le caractère des règles : brèves et douloureuses, la tension mammaire prémenstruelle et la longueur du cycle : 35 jours environ ; tous ces éléments s'opposent aux cycles brefs, irréguliers, et aux saignements prolongés et indolores des phases d'anovulation.

Le cycle suivant (à l'arrêt du traitement) dure 33 jours ; il est ovulatoire ; au 26^e jour, on note une amélioration des éliminations hormonales :

Pg	=	12 mg
Pgt	=	2 mg
Ph.-St.	=	25 µg
17-C.S.	=	9,5 mg

Depuis le traitement, la malade ne présente plus de troubles.

Pendant la prise des comprimés, la patiente s'est plainte d'une baisse visuelle. Il n'y a pas eu de douleurs pelviennes entre les règles. Le volume des ovaires n'a pas été modifié.

CONCLUSION : Régularisation des cycles avec règles normales.

o

o o

OBSERVATION N° 35

Madame D... Colette, âgée de 29 ans,
consulte en 1967 pour stérilité primaire.

Le spermogramme du mari est normal. Le test
de Hühner n'est pas toujours très satisfaisant. Il
n'y a pas d'A.C. immunologiques dans la glaire cer-
vicale.

La patiente a eu ses premières règles à 13 ans,
régulièrement.

L'HSG montre un utérus petit avec un bord gau-
che irrégulier, et des trompes perméables.

Les dosages hormonaux d'Avril, au 22e jour
d'un cycle de 29 jours, montrent une hyperandrogénie
surrénalienne et une insuffisance folliculinique
confirmée par une épreuve de Stimulation-Freinage le
mois suivant.

D. de base :	Pg	=	8
	Ph.-St.	=	<u>15</u>
	17-L.S.	=	<u>20</u> mg
	17-OH	=	5
	DHA	=	11,5 mg
	A + E	=	6,5 mg
	17-C.S. oxygénés		
	en 11	=	3 mg

Stimulation-Freinage :	
Volume urinaire	= 780
Créatinine	= 1,12
Pg	= 7
Pgt	= 1,8
O3	= <u>20</u>
O1 + O2	= <u>15</u>
A + E	= 2
17-OH	= 0,7

La courbe thermique montre des cycles irrégu-
liers de 28 à 36 jours avec un décalage court (10 j.).

En Janvier 1968, la 1ère cure de Clomid est prescrite, à raison de 100 mg pendant 5 jours à partir du 10e jour. La montée thermique se fait le 17e jour; après un plateau thermique de 11 jours, des règles surviennent, très peu abondantes et non précédées de douleur.

Au 18e jour, on note à l'examen un col bleu et sec, sans écoulement de glaire ; l'ovaire droit est perçu gros comme une prune. Les dosages hormonaux au 21e jour sous Clomid montrent une très nette amélioration de l'insuffisance folliculinique :

Volume urinaire	=	770
Créatinine	=	1,04
Pg	=	7 mg
O3	=	35
O1 + O2	=	50

Après les règles très peu abondantes du 20 Février, la patiente perd un peu de sang pendant 8 à 10 jours, alors que la température est à 36°9-37° depuis les règles. A l'examen, on note un col sans glaire et du sang. L'utérus et les ovaires sont normaux. La température chute à 36°5 le 3 Mars et le saignement s'arrête.

Des règles surviennent le 1er Avril, après une très belle phase hyperthermique de 14 jours.

La 2e et la 3e cure de Clomid sont prescrites en Janvier et en Février 1969.

En Mars, on pratique une coelioscopie qui montre un utérus porteur de myomes, une trompe gauche perméable, une trompe droite se terminant par un hydrosalpinx, et de nombreuses adhérences sur les ovaires. On fait un curetage.

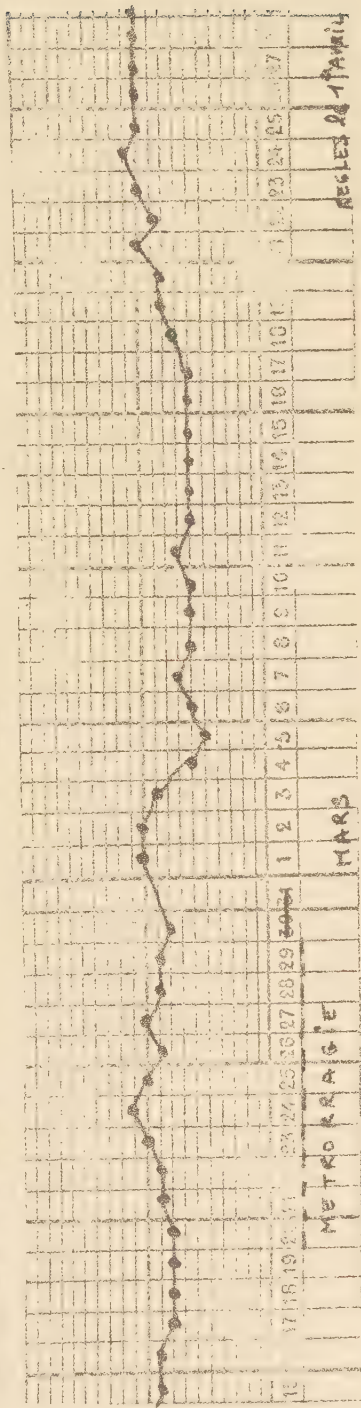
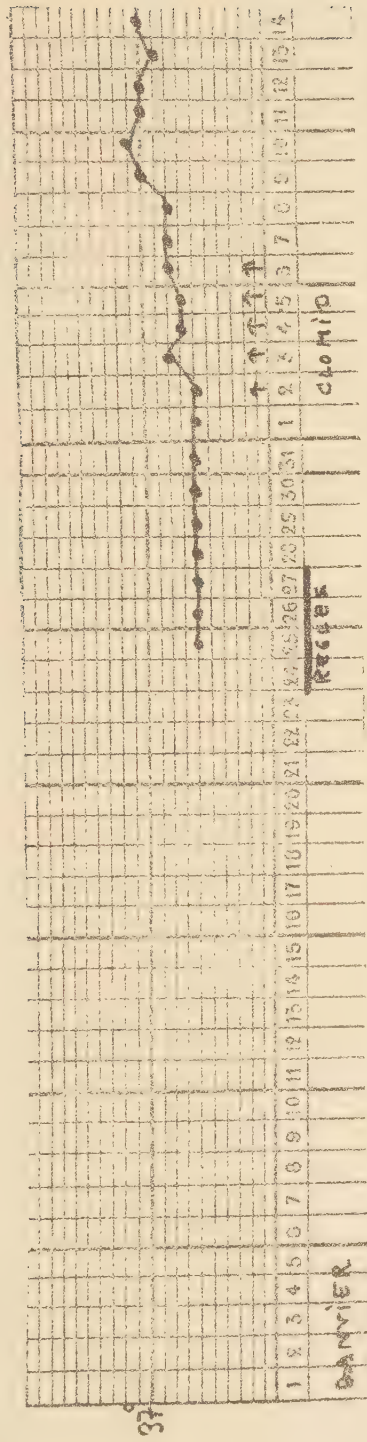
Les dernières règles sont du 30 Avril. Fin Mai et début Juin, la température est autour de 37°3. Une grossesse se développe. La patiente a quelques petites métrorragies en Juin et quelque temps après survient une FCS.

CONCLUSION : Nette amélioration de l'insuffisance oestrogénique après la 1ère cure de Clo-miphène.

Grossesse suivie de FCS après 2 cures de Clo-miphène et un curetage pour myomes.

o
o o

OBSERVATION N° 35 - D... Colette



OBSERVATION N° 36

Madame B... Jacqueline, âgée de 24 ans,
consulte en 1967 pour stérilité primaire.

Le spermogramme du mari est moyennement satisfaisant. Le test de Hühner est bon en général.

L'HSG montre un utérus petit, un passage tubaire bilatéral, mais un petit polype de la corne gauche.

La courbe thermique montre de temps en temps des cycles anovulatoires.

Les dosages hormonaux mettent en évidence une insuffisance folliculinique confirmée par une épreuve de Stimulation-Freinage.

Dosages au 28me jour :

Pg	=	5 mg/24 h.
Ph.-St.	=	20 µg
17-C.S.	=	8 mg

Epreuve de Stimulation-Freinage au 28me jour
d'un cycle de 38 jours :

Volume urinaire	=	980
Créatinine	=	0,89
Pg	=	traces
Pgt	=	0,5 mg
O3	=	15 µg
O1 + O2	=	20 µg
A + E	=	1,4 mg
17-OH	=	1 mg

Après un traitement par le Lutestral en 2e partie du cycle, pendant 3 mois, on prescrit une cure de Clomid. Les dernières règles étant du 8 Avril, on donne 50 mg de Clomid du 5e au 9e jour du cycle. La montée thermique se produit le 16e ou le 20e jour. 24 jours plus tard, l'utérus est gravide, mais il existe une petite glaire au niveau du col.

Les dosages hormonaux, au bout d'un mois de grossesse, montrent une insuffisance oestrogéno-lutéinique :

Pg	=	5 mg
Ph.-St.	=	60 µg
17-C.S.	=	6 mg

Une FCS se produit au terme d'un mois et demi.

CONCLUSION : Grossesse suivie de FCS précoce, après une cure de Clomiphène, chez une patiente atteinte d'insuffisance folliculo-lutéinique.

OBSERVATION N° 37

Madame E... Françoise, âgée de 27 ans, est suivie depuis 1966 pour stérilité secondaire (une grossesse antérieure).

Elle a des cycles irréguliers, longs, avec parfois des cycles anovulatoires, mais le plus souvent d'excellents plateaux thermiques de 12 à 14 jours.

Les différents tests de Hühner ne sont jamais très bons.

Une BE, pratiquée au 11e jour d'un plateau thermique, est normale.

Les dosages hormonaux de base montrent une insuffisance folliculo-lutéinique au 20e jour d'un cycle de 28 jours :

Pg	=	4 mg
Ph.-St.	=	20 µg
17-C.S.	=	5 mg

Par contre, l'épreuve de Stimulation-Freinage est tout à fait bonne :

Pg	=	10 mg
Pgt	=	1,5 mg
O1+O2	=	30 µg
O3	=	70 µg
A + E	=	2 mg
17-OH	=	1 mg

On donne, en Janvier 1969, 50 mg de Clomid pendant 4 jours et la patiente se trouve enceinte ce mois-là.

A la 5e semaine, les dosages hormonaux sont les suivants :

Pg	=	15 mg
Ph.-St.	=	115 µg
17-CS	=	11 mg

et la grossesse se poursuit normalement.

P.S.- Accouchement à terme en Octobre 1969.
Fille de 3.200 g., bien portante.

CONCLUSION : Grossesse le mois même de
la prise de 4 comprimés de Clomiphène dans un cas
de stérilité secondaire (de 3 ans) avec cycles irréguliers et anovulatoires.

o

o o

OBSERVATION N° 38

Madame S... Josiane, 26 ans, consulte en 1968 pour stérilité primaire. Elle est orpheline de mère et son père est remarié. Elle s'est mariée en 1966 et est très anxieuse à l'idée de ne pas avoir d'enfant.

Elle a des cycles réguliers de 30/31 jours.

L'HSG est difficile à interpréter ; les trompes sont fines, mais il semble qu'il y ait un passage bilatéral.

Une coelioscopie pratiquée en Novembre 1968 montre la présence d'organes génitaux normaux et un passage bilatéral du bleu.

Une BE met en évidence un état folliculo-lutéinique normal.

Le spermogramme du mari montre une activité globale médiocre. Les différents tests de Hühner sont médiocres. En Mars 1969, le spermogramme est amélioré après une cure d'Humegon.

Une épreuve de Stimulation-Freinage, en Décembre 1968, montre une insuffisance oestrogénique.

	15e jour	24e jour après DXM et HCG
Volume urinaire	1.420	1.300
Créatinine	1,04	1,21 g
Pg		6,5 mg/24 h.
Pgt		1,4 mg
O3		25 µg
O1 + O2		20 µg
A + E		2 mg
17-OH		1,2 mg
17-CS	7 mg	

On prescrit une première cure de Clomid à raison de 50 mg X 5 j. en Avril 1969. La patiente se plaint de "vision trouble" pendant la prise des comprimés.

Les dernières règles étant du 4 Mai, on redonne 50 mg X 5 j. de Clomid à partir du 8 Mai. Le 20 Mai, c'est-à-dire le 17^{me} jour du cycle, l'examen du col montre une milligoutte de glaire, mais de filance acceptable. Le volume des ovaires est normal, mais la patiente se plaint de douleurs de la FID.

La malade n'est pas revenue depuis.

CONCLUSION : Echec du point de vue de la stérilité ; petite intolérance au produit.

o

o o

OBSERVATION N° 39

Madame C... Henriette, âgée de 40 ans,
consulte pour stérilité primaire.

L'HSG montre une hypoplasie utérine et des
trompes perméables. Elle a eu ses premières règles
à 15 ans. Les cycles sont réguliers tous les mois.

L'épreuve de Stimulation-Freinage (Février
1969) montre une insuffisance folliculo-lutéinique :

Cr	= 1,04
Pg	= 2,5 mg/24 h.
Pgt	= 0,8 mg
O3	= 15 µg
O1 + O2	= 15 µg
A + E	= 1,3 mg
17-OH	= 0,5 mg

Dans les dosages de base :

17-céto. = 7 mg

La courbe de température est, en Mars et Avril
1969, de type anovulatoire. On donne 50 mg de Clo-
mid pendant 5 jours à partir du 6e jour des règles,
en Mai 1969. La température est irrégulière ; il
n'y a pas de décalage et pas de règles en Mai, Juin
et Juillet.

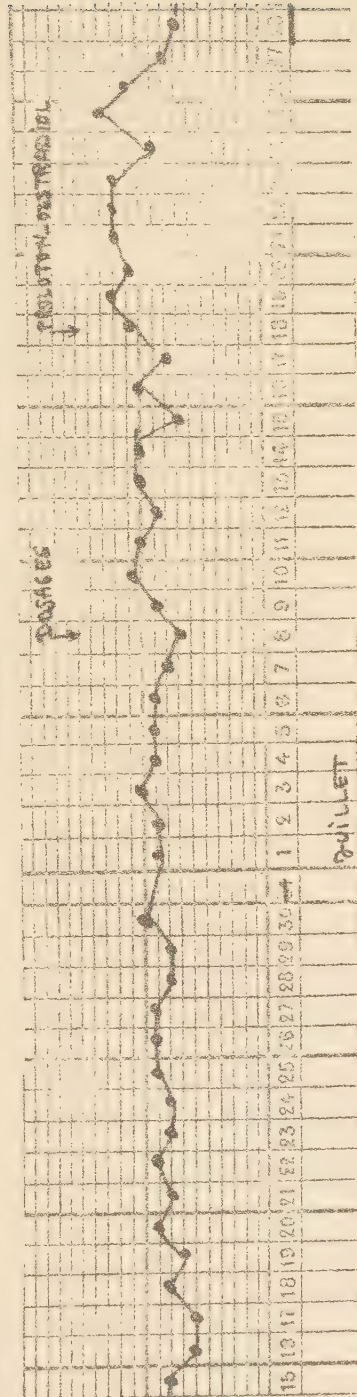
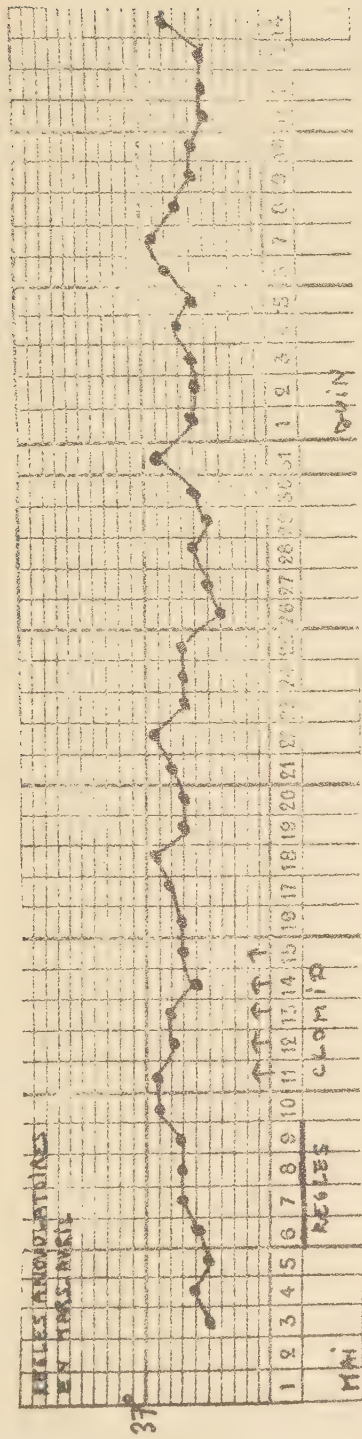
En Juillet, on fait un dosage hormonal qui con-
firme l'anovulation :

Progestérone	= 1
Phénolstéroïdes	= Traces

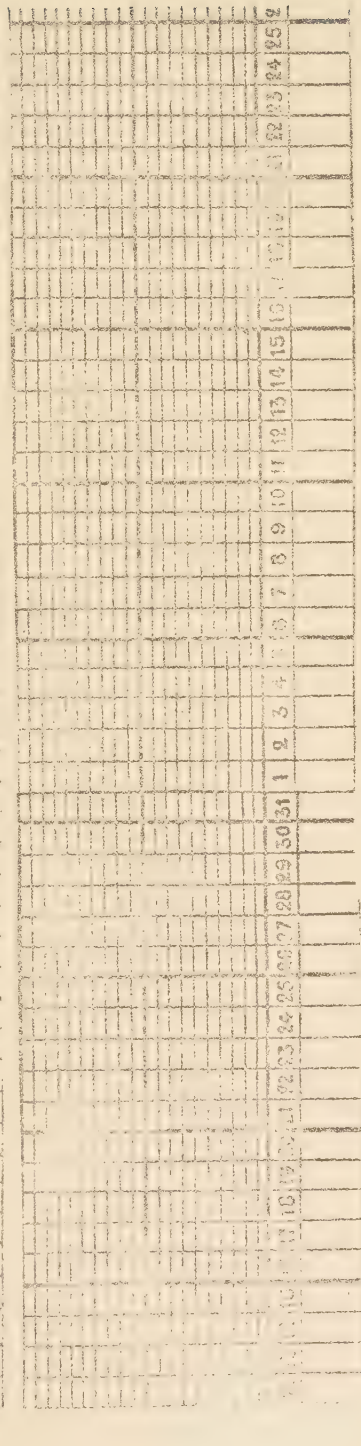
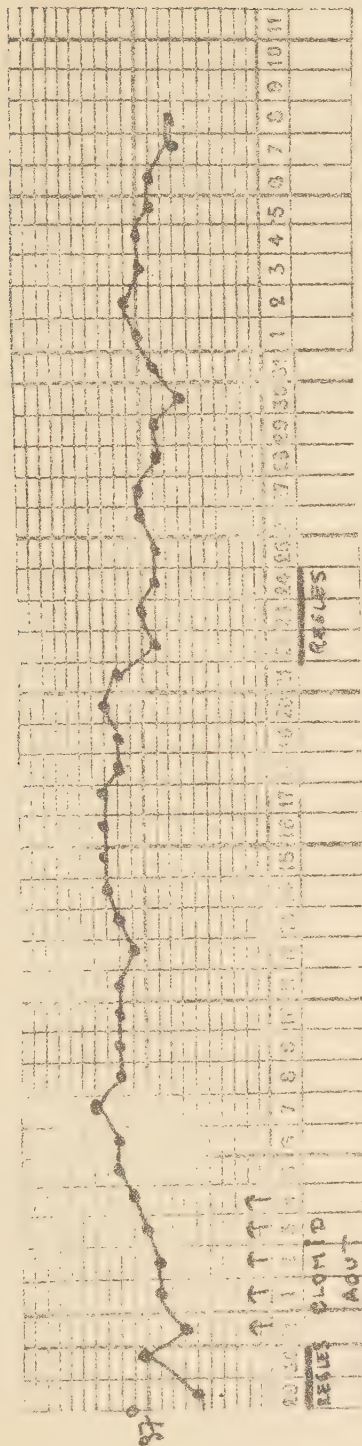
On provoque des règles fin Juillet par Prolu-
ton-Oestradiol, puis on redonne 50 mg de Clomid pen-
dant 5 jours. La courbe de température est incom-
préhensible : la température monte au-dessus de 37°
à la fin de la prise du Clomid et reste élevée jus-
qu'à ce que surviennent des règles 26 jours après
les précédentes.

CONCLUSION : Pas d'ovulation après 2
cures de Clomiphène, chez une patiente présentant
une anovulation d'après les courbes thermiques.

0 0



OBSERVATION N° 39 -- C... Henriette (2)



OBSERVATION N° 40

Madame D... Marthe, 23 ans, consulte pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 12 ans ; elles sont toujours très irrégulières : 30/45 jours. Les règles sont abondantes et longues : 8/10 jours.

Le test de Hühner est normal.

L'HSG montre un utérus à fond arqué.

La BE au 16e jour est normale.

La courbe thermique en Mars et Avril 1969 montre un plateau hyperthermique de 12 jours.

Les dernières règles étant du 19 Avril, on donne 50 mg pendant 5 jours de Clomid à partir du 4e jour du cycle. Un décalage thermique se produit au 15e jour. Au 17e jour, la glaire est épaisse, l'ovaire droit est gros comme une prune, l'ovaire gauche un peu gros et mou. On pratique une épreuve de Stimulation de 5.000 U. X 3 de HCG et un dosage hormonal au 23e jour du cycle :

Volume urinaire	=	840
Créatinine	=	1,07
Prégnandiol ...	=	6,5 mg/24 h.
O3	=	25 γ
O1 + O2	=	20 γ
17-Céto	=	7,5 mg

Les règles surviennent après un plateau thermique de 14 jours.

Le mois suivant la prise du Clomid, débute une grossesse.

CONCLUSION : Grossesse le cycle suivant la prise du Clomiphène, chez une patiente atteinte d'insuffisance folliculinique.

OBSERVATION N° 41

Madame V... Christiane, âgée de 27 ans, consulte pour règles irrégulières et métrorragies.

Elle a eu ses premières règles à 12 ans, avec des cycles toujours irréguliers : 1, 2, 3 mois. Ses règles durent 6 jours et elle souffre de dysménorrhée primaire. De plus, elle a des métrorragies irrégulières.

A l'examen, la pilosité est normale : l'utérus normal, le col sain, la glaire correcte. La courbe thermique montre des phases hyperthermiques de 9 à 13 jours jusqu'en Mars 1969. Le cycle suivant dure 9 semaines et des métrorragies surviennent au bout d'un mois. Le cycle est anovulatoire et les dosages hormonaux le confirment :

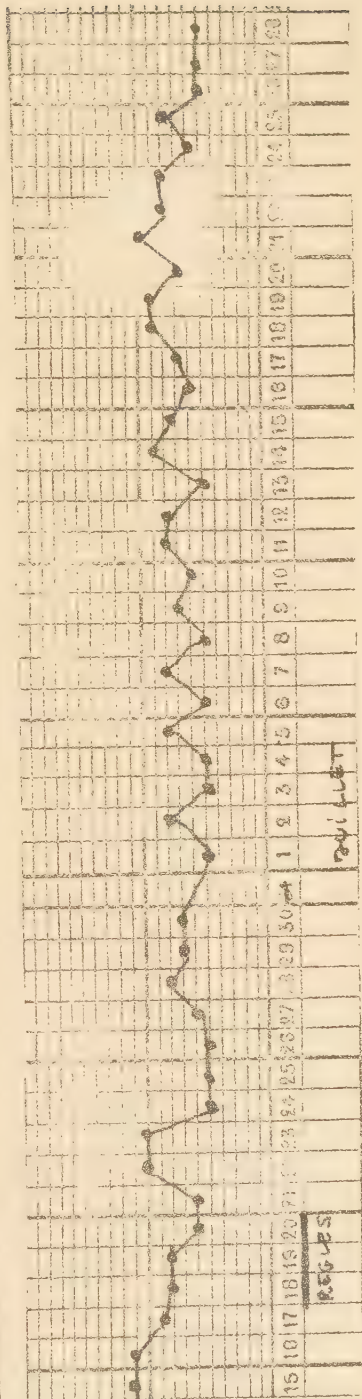
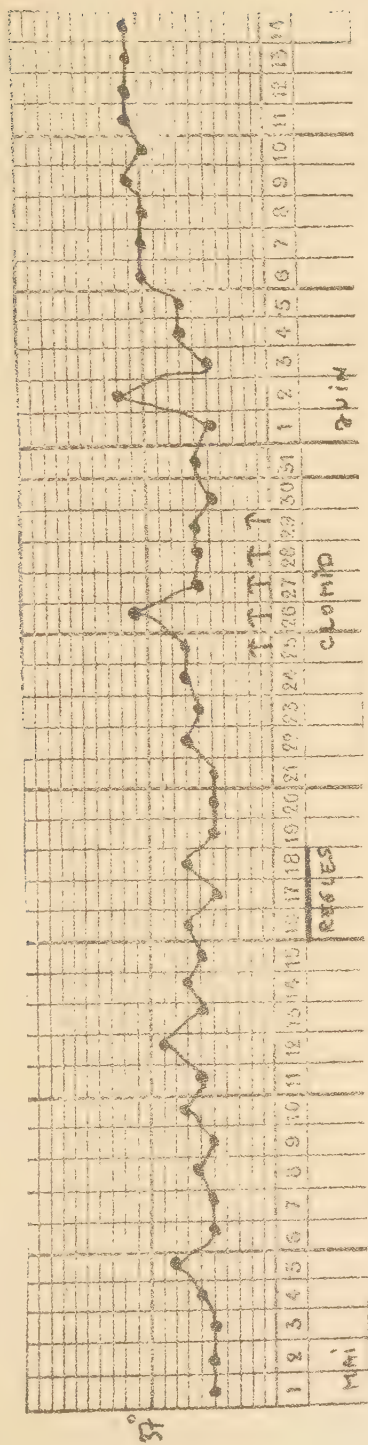
Phénol-stéroïdes = 20 µg
Prégnandiol = traces
17-Céto. = 20 mg
DHA = 1 mg

De plus, on note une hyperandrogénie.

Après les règles anovulatoires du 16 Mai, on donne 50 mg de Clomid pendant 5 jours à partir du 10e jour. Un décalage thermique net se produit au 21e jour et après un plateau hyperthermique de 12 jours surviennent des règles (4 jours - abondance normale). Depuis, la température est restée basse et irrégulière (3 mois).

CONCLUSION : Rétablissement d'un seul cycle ovulatoire avec règles normales après la prise du Clomiphène.

OBSERVATION N° 41 - V... Christians



OBSERVATION N° 42

Madame B... Marie-Claire, âgée de 28 ans, consulte pour stérilité secondaire.

Elle a eu ses premières règles à 12 ans. Les règles durent 4-5 jours. Elle a des cycles longs de 45/50 jours.

Mariée en 1965, elle a une grossesse prolongée qui se termine en Avril 1967 par la naissance d'un enfant mort-né. Son retour de couches a lieu quatre mois après l'accouchement.

Une épreuve de Stimulation-Freinage, faite en phase hypothermique, montre les résultats suivants :

Pg	=	Traces
Pgt	=	0,3 mg
O3	=	15 µg
O1 + O2	=	20 µg
A + E	=	2,5 mg
17-OH	=	1 mg

L'utérus est normal, la glaire propre.

On donne 50 mg de Clomid pendant 5 jours, au 4e jour du cycle. Une grossesse se déroule après la prise du Clomid.

CONCLUSION : Grossesse 1e cycle même de la prise du Clomiphène, chez une femme présentant une insuffisance folliculo-lutéinique.

OBSERVATION N° 43

Madame R... Jocelyne, âgée de 28 ans, consulte pour stérilité primaire.

Elle a eu ses premières règles à 13 ans, a des cycles réguliers de 23-25 jours. Mariée en 1957, elle est suivie depuis 1962 pour sa stérilité.

L'HSG est normale. La coelioscopie montre des ovaires et des trompes normales.

Le test de Hühner est positif.

La courbe thermique montre un décalage vers le 12^{me} jour.

Les dosages hormonaux font la preuve d'une insuffisance folliculo-lutéinique :

Pg = 3 mg
Ph.-St. = 15 ✓
17-Céto. = 9 mg

qui est confirmée à l'épreuve de Stimulation-Freinage en Décembre 1967 :

Cr = 1,20 mg/24 h.
Pg = 4 mg
Pgt = 3 mg
O3 = 25 ✓
O1+O2 = 15 ✓
17-Céto = 16,5 mg

Plusieurs traitements par Oestradiol-Retard et Pergonal restent sans succès.

On tente une première cure de Clomid en Février 1968, à raison de 100 mg pendant 5 jours. Sous Clomid, la température monte à 37°1. La phase hypothermique est prolongée (18 j.). Après une phase hyperthermique de 14 jours, les règles surviennent. Au 25^e jour du cycle, on trouve à l'examen un ovaire droit augmenté de volume.

En Mars, on pratique une deuxième cure de Clomid, à raison de 4 comprimés X 5 jours. Après la prise de Clomid, la glaire est peu abondante ; l'o-

vaire droit est gros comme une grosse prune.

Les dosages hormonaux au 26e jour du cycle montrent une franche réponse ovarienne sous l'effet du Clomid :

Cr	=	1,26
Prégnandiol	=	5 mg
O3	=	<u>60</u>
O1 + O2 ...	=	<u>25</u>

Les règles surviennent.

En 1969, deux autres cures de Clomid sont tentées, sans succès de grossesse.

CONCLUSION : Echec du Clomiphène, chez une patiente atteinte de stérilité primaire avec insuffisance folliculo-lutéinique.

O

O C

OBSERVATION N° 44

Madame P... Denise, âgée de 30 ans, consulte pour stérilité primaire en 1966.

Le spermogramme du mari montre une légère asthénospermie ; par contre, le test de Hühner est positif.

La patiente a ses règles tous les 28 jours. La courbe thermique montre un décalage thermique de 12 à 14 jours.

L'HSG montre un utérus hypoplasique avec un col un peu large et grand. Les trompes sont perméables et le passage du liquide dans le péritoine est très net.

En 1966, on pratique l'ablation d'un polype de l'endocol.

La BE montre un déséquilibre oestro-progestatif.

L'épreuve de Stimulation-Freinage montre une insuffisance oestrogénique :

Cr	=	1,11
Pg	=	11 mg/24 h.
Pgt	=	1,3 mg
O3	=	20 µg
O1 + O2	=	15 µg
A + E	=	1 mg
17-OH	=	0,5 mg

Un traitement par le Pergonal + HCG reste sans succès de grossesse. On fait une cure de Clomid en Mars 1968. On donne pendant 5 jours 100 mg de Clomid à partir du 6e jour. Le décalage thermique se fait lentement en plusieurs jours à partir du 14e jour. Au 17e jour, la glaire est épaisse. L'ovaire gauche est plus gros que normalement.

On pratique en phase hyperthermique une stimulation par 1.500 U. de HCG X 3 et on dose dans les

urines la réponse ovarienne des oestrogènes :

Cr	=	0,94 mg/24 h.
03	=	35 ✓
01 + 02	=	25 ✓

Ils sont à la limite inférieure de la normale, et donc sont améliorés par le traitement.

Il n'y aura pas de grossesse.

N.B.- Il est à signaler que la patiente a été traumatisée psychiquement, dans son enfance et son adolescence (peur lors d'un bombardement et mésentente paternelle).

CONCLUSION : Amélioration de la sécrétion ovarienne sous Clomiphène, mais sans succès de grossesse.

OBSERVATION N° 45

Madame H... Marie-Françoise, consulte pour stérilité secondaire.

Elle a des cycles longs (2-3 mois), irréguliers, anovulatoires, qui ont succédé à une aménorrhée d'un an environ.

L'HSG est normale, avec cependant un isthme un peu large.

Des dosages hormonaux, en 1967, montrent une hyperandrogénie à prédominance ovarienne.

Créatinine = 0,96 mg/24 h.
17-Céto-St. = 18 mg
DHA = 2 mg
A + E = 13 mg
17-CS oxygénés en 11 = 4,5 mg

On pratique un freinage de la sécrétion des 17-Céto par le Décadron. Après 43 jours de Décadron, les dosages des 17-Céto sont normaux :

Cr = 1,26
17-Céto = 8,5 mg/24 h.

En Novembre 1967, une épreuve de Stimulation-Freinage en phase hypothermique (courbe thermique anovulatoire) montre un taux résiduel normal d'A + E et une insuffisance oestro-progestative :

Cr = 0,98
Pg = Traces
Pgt = 0,2 mg
O3 = 10 µg
O1 + O2 = 10 µg
A + E = 1,7 mg
17-OH = 0,3 mg

En 1968, règles anovulatoires le 21 Août,
le 25 Octobre.

On pratique successivement 3 cures de Clomid :

- 1ère cure : 50 mg de Clomid X 5 j. à partir du 7e jour du cycle. Un décalage thermique a lieu, lentement, à partir du 55e jour du cycle. Après 11 jours d'hyperthermie, les règles surviennent (30 Décembre).

- 2ème cure : 100 mg de Clomid X 5 j. à partir du 9e jour du cycle. Le décalage thermique se fait lentement à partir du 21me jour. Des dosages hormonaux en phase hyperthermique (au 32e jour) sont les suivants :

Cr	=	1,20 mg
Pg	=	6,5 mg
Ph.-St.	=	25 γ
17-Céto.	=	21 mg
DHA	=	3 mg
A + E	=	<u>13</u> mg
17-CS		

oxygénés en 11 = 3,5 mg

Après 15 jours de plateau hyperthermique (On a donné du Duphaston en phase hyperthermique) les règles surviennent le 5 Février.

- 3ème cure : 100 mg de Clomid X 5 j. à partir du 4e jour. Le décalage thermique se fait lentement à partir du 19e jour. On donne du Duphaston en phase hyperthermique. La température reste élevée plus de 25 jours et les dosages hormonaux au bout de 29 jours d'hyperthermie (24 mars) montrent une grossesse débute :

Cr	=	0,86 mg
Pg	=	14,5 mg
Ph.-St.	=	210 γ
17-Céto.	=	10 mg

et les Prolans B sont + à 10.000 UR/24 h.

La grossesse se déroule normalement à 8 semaines de grossesse :

Pg	=	11 mg
Phénol	=	470 γ
17-Céto.	=	18,5 mg

L'élimination est bonne.

A la 27^e semaine :

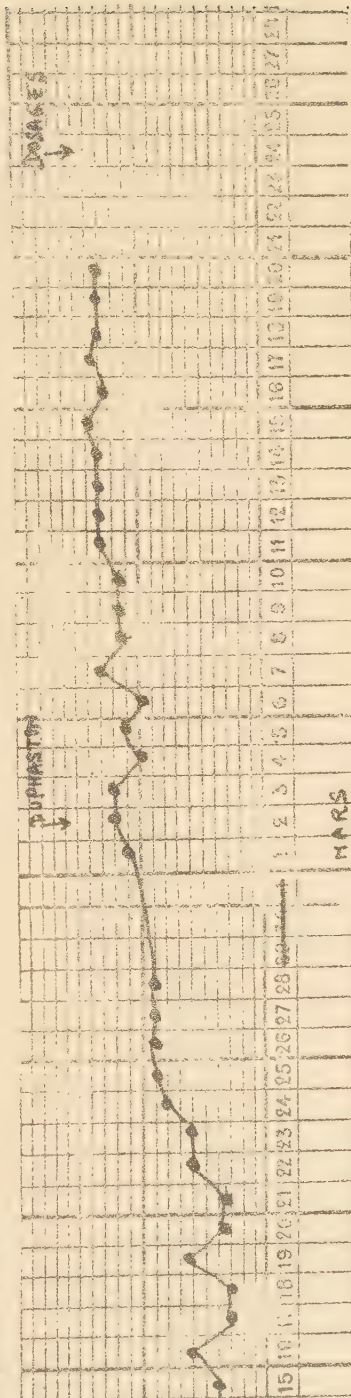
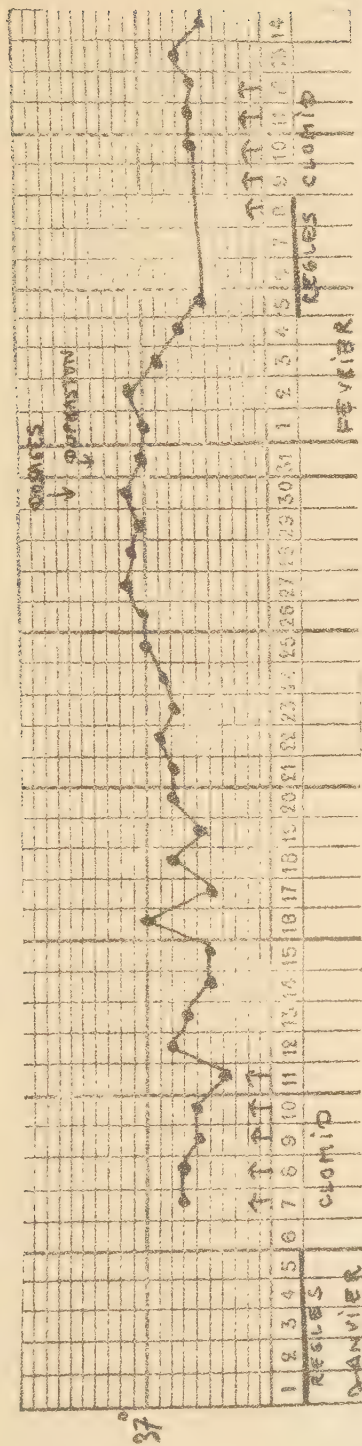
Pg	=	38,5 mg
Phénol	=	11570 γ
17-Céto.	=	9 mg

La patiente donne naissance à un garçon de 3.000 g, bien portant.

CONCLUSION : Grossesse après trois cures de Clomiphène.

o
o o

OBSERVATION N° 45 - H... Marie-Françoise



OBSERVATION N° 46

Madame P... Danielle, âgée de 28 ans,
consulte pour stérilité secondaire en Novembre 1966.

Elle a eu ses premières règles à 12 ans. Elle a des cycles réguliers de 28 jours. Elle a fait en 1966 deux FCS au terme de six semaines. Après sa dernière GCS curetée, elle a fait une aménorrhée qui a guéri après la cure de la synéchie qui en était la cause.

L'HSG montre un utérus de taille normale, avec un isthme large, un hydrosalpinx de la trompe droite et un passage péritonéal à gauche.

La BE met en évidence un déséquilibre folliculo-lutéinique.

Une épreuve de Stimulation-Freinage montre une bonne sécrétion oestrogénique et un taux un peu élevé d'A + E :

Pg	=	1 mg
O1 + O2	=	25 γ
O3	=	30 γ
A + E	=	3,5 mg

L'épreuve a été pratiquée en phase hypothermique (lors d'un cycle anovulatoire).

On pratique une première cure de Clomid en Décembre 1968, à partir du 5e jour du cycle : 50 mg pendant 5 jours. La courbe de température reste plate jusqu'à fin Janvier. Il n'y a pas de règles.

On donne alors, du 3 au 7 Février 1969, 100 mg de Clomid par jour, suivie au 8e jour de HCG à 5.000 U., 1 I.M. tous les deux jours. Au 8e jour, la glaire est filante et abondante ; les ovaires sont normaux ; le droit est sensible.

Au moment du décalage thermique (27 Février), l'élimination hormonale montre une réponse ovarienne

importante :

Cr	=	1 g /24 h.
Pg	=	12,5 mg/24 h.
Pgt	=	6,5 mg
03	)	
01 + 02	)	= 210 δ

Une grossesse se déroule depuis, normalement.

On fait un cerclage du col à la 12e semaine, en raison d'une béance isthmique.

L'accouchement a lieu à terme. L'enfant de sexe masculin pèse 3.060 g. Il est bien portant.

CONCLUSION : Pas d'ovulation après la première cure de Clomiphène.

Grossesse obtenue après un traitement de 100mg de Clomiphène pendant 5 jours et de HCG 5.000 U. pendant 3 jours, débuté la veille présumée du décalage thermique.

T A B L E A U X R E C A P I T U L A T I F S

NOI	AGE	MOTIF DE CONSULTATION	SECRETION ENDOCRINIENNE	CARACTERE DU CYCLE HABITUEL	JOUR DE L'OVULATION HABITUEL	JOUR DE L'OVULATION APRES CLO.	DUREE DU PLATEAU HYPERTHERMIQUE APRES CLO.
1- Y... Gilberte	21	Stérilité I	Insuffisance lutéale	Cycles anovulatoires fréquents et irréguliers		17me j.	16 j.
2- P... Jacqueline	33	Stérilité I	Insuffisance lutéale modérée	Cycle régulier 26/28 j.		?	?
3- T... Marie-Thé.	34	Stérilité II	Insuffisance folliculinique	Cycle régulier	13e j.	13e j. (id.)	Fécondation
4- R... Charlotte	30	Stérilité I	Insuff. lutéale modérée	Cycle régulier 28 j.	15e j.	17e j.	Fécondation
5- R... Andréa	27	Stérilité I	Insuff. oestro-géno-lutéinique	Cycle régulier 36/38e j.		- 22e j. - 25e j. - 18e j.	18 j. 11 j. 15 j.
6- Z... Anna	33	Aménorrhée II	Insuff. lutéale complète			15e j.	12 j.

7- A... Lisette	32	Stérilité II	Insuff.folli- culo-lutéinique	Spanioménorrhée 2-3 mois		15 j. après 1er j. de Clo.	> 25 j.
8- B... Djema	34	Stérilité I	Insuffisance oestrogénique	Cycle régulier 25/30 j.	14e j.	-14e j. (id) -17e j.	15 j. 14 ou 15 j.
9- P... Marie-Thé.	22	Stérilité I	Insuff.oestro- génique	Cycle régulier 30 j.		19e j.	16 j.
10- E... Eliane	41	Stérilité I	Insuffisance lutéale	Cycle régulier 28 j.	17e j.	15e j.	12 j.
11- M... Monique	32	Stérilité I	Insuff.lutéale modérée	Cycle régulier 28 j.	Brève et irrégulière ascension thermique	- 23e j. - 21e j. - 18e j.	5 j. 9 j. 11 j.
12- L... Josette	23	Aménorrhée II (en fait Stein)	Insuff.lutéale + hyperandrog. surénnaïenne	Cycle irrégulier # 2 mois Aménorrhée 6 mois		15 j. après le 1er c. de Clo.	16 j.
13- L... Raymonde	35	Stérilité II	Insuff.folli- culo-lutéinique	Cycle régulier		14e j.	Fécondation
14- F... Anne-Marie	28	Stérilité I	Insuffisance oestrogénique	Cycle régulier 28/31 j.	14e j.	18e j.	13 j.
15- T... Monique	22	Ménorragie	Insuffisance lutéale	Cycles courts		13e j. après prise du 1 ^{er} c. de Clo.	9 j.

NOM	AGE	MOTIF DE CONSULTATION	SECRETION ENDOCRINNIENNE	CARACTERE DU CYCLE HABITUEL	JOUR DE L'OVULATION HABITUEL	JOUR DE L'OVULATION APRES CLO.	DUREE DU PLATEAU HYPERTHERMIQUE APRES CLO.
16- S.... Françoise	21	Aménorrhée II	Insuff. folliculo-lutéine	Pas de cycles		25e j.	14 j.
17- R.... Claude	30	Stérilité I	Insuff. folliculaire	Cycle régulier 28 j.		?	?
18- G.... Claudine	30	Stérilité I	Insuff. folliculaire	Cycle régulier de 30 j.	20e j.	22e j.	11 j.
19- C.... Monique	27	Stérilité II	Insuff. folliculo-lutéine	Cycle le + souvent anovulatoire		12 j. après 1e prise Clo.	Fécondation
20- H.... Liliane	25	Stérilité I	Insuff. folliculaire + Hyperandrogénie surrén.	Cycle régulier		?	?
21- G.... Nina	31	Stérilité I	Ins. lutéale légère + Hyperandrog. ovar. discrète	Cycle irrégulier quelquefois long	20e j.	18e j.	Fécondation
22- T.... Joelle	26	Stérilité II	Insuffisance lutéale	Cycle irrégulier et aménorrhée II		-Pas d'ovul. -10 j. après 1er j. Clo.	12 j.
23- D.... Monique	27	Stérilité I	Hyperandrogénie ovarienne	Cycle régulier		?	?

24- P... Ginette	24	Stérilité II FCS à répétition (4) au terme 5 sem.	Insuffisance folliculinique	Cycle régulier		-2e 16e j. -3e 19e j.	- 10 j. - Fécondation
25- M... Josèphe	27	Stérilité I	Insuffisance folliculinique	Cycle régulier 28 j.		-2e cure 10e j.	14 j.
25- B... Andrée	25	Stérilité I	Insuffisance folliculinique	Cycle régulier 28 j.		16e j.	Fécondation
27- L... Nicole	28	Stérilité I	Insuf.follic. légère + androgénie ovar.	Cycle régulier 34/33 j.	18e j.	19e j.	13 j.
28- B... Jeanne	26	Stérilité I	Insuf.oestro-géno-lutéin.+Hyperandrogénie ovar.	Cycle irrégulier		?	? Cycle de 27 j. suivi de règles
29- P... Claudine	30	Stérilité I	Insuffisance folliculinique	Cycle régulier 28/30 j.	15e j.	-1e 14e j. -2e 17e j. -3e 16e j. -4e 15e j.	15 j. 14 j. 17 j. 16 j.
30- F... Claude	29	Stérilité I	Ins. lutéale +Hyperandrog.surrénalienne	Cycle irrégulier ~ 30 j.	17e j.	15e j.	?
31- J... Joséphine	34	Stérilité I	Insuf.lutéale tot.+ Hyperandrog. surr.	Cycle anovulatoire de 21 --> 40 j.	0	-1e 22e j. -2e 17e j. -4e 17e j.	8 j. 14 j. 16 j.

NOM	AGE	MOTIF DE CONSULTATION	SECRETION ENDOCRINIENNE	CARACTERE DU CYCLE HABITUEL	JOUR DE L'OVULATION HABITUEL	JOUR DE L'OVULATION APRES CLO.	DUREE DU PLATEAU HYPERTHERMIQUE APRES CLO.
32- G... Maryse	23	Stérilité I	Insuf.lutéale tot. +Hyperandrog.ovarien.	Cycle anovulatoire de 15 j. à 60 j.	0	-1e 23e j. -2e nul -3e 19e j.	12 j. 0 Fécondation
33- S... Yolande	20	Aménorrhée II + Galactorrhée	Insuffisance lutéale tot.	Cycle irrégulier 30 ---> 45 j. puis aménorrhée	?	-Lutométr.-diol pendt un mois -23e j. la mois suivt le Clo.	9 j.
34- C... Françoise	?	Poly et Hyperménor.	Hyperandrog. surr. disparue après corticothérapie + insuf.follic.	Cycle irrégulier et souvent anovulatoire		?	?
35- D... Colette	29	Stérilité I	Insuf.folliculinique + Hyperandrog. surrénalienne	Cycle régulier 28 j.		17e j.	12 j.
36- B... Jacqueline	24	Stérilité I	Insuffisance folliculinique	Cycle régulier de 30 j.- Quelques fois anovulatoire		16e ou 20e j.	Fécondation
37- E... Françoise	27	Stérilité II	Insuffisance foll.-lutéin.	Cycles irréguliers longs et cycle anovulatoire		?	Fécondation

38- S... Josiane	26	Stérilité I	Insuffisance folliculinaque	Cycle régulier 30/31 j.	16e ou 18e j.	? (apr. 17e j)	
39- C... Henriette		Stérilité I	Ins.folliculo- lutéinique	Cycle régulier anovulatoire		0	
40- D... Marthe	23	Stérilité I	Insuffisance folliculaire	Cycle irrégulier 30/45 j.		15e j.	14 j.
41- V... Christiane	27	Règles irrégulières et métrorragies	Insuf.lutéale Hyperandrogénie ovarienne	Cycle irrégulier 30/90 j.		21e j.	12 j.
42- B... Marie-Cl.	28	Stérilité II	Insuf.folliculo-lutéin.	Cycle long 45/50 j.	?	?	Fécondation
43- R... Jocelyne	28	Stérilité I	Insuf.folliculo-lutéin.	Cycle régulier 23/25 j.	12e j.	18e j.	14 j.
44- P... Denise	30	Stérilité I	Insuffisance folliculinaque	Cycle régulier 28 j.	13e j.	15e j.	14 j.
45- H... Marie-Fr.		Stérilité II	Ins.folliculo-lutéin.+ Hyperandrog. ovar.	Cycle irrégulier anovulatoire		-1e 55e j. -2e 21e j. -3e 19e j.	11 j. 15 j. Fécondation
46- P... Danielle	28	Stérilité II	Ins. lutéale +Hyperandrog. ovarienne	Cycle régulier quelquefois anovulatoire	?	-1e — -2e —	nul Fécondation (2e cure)

N°	HAUSSE DE TEMPERATURE SOUS CLO.	DOULEURS PELVIENNES APRES CLO.	AUGMENTATION DE VOLUME DES OVAIRES	CARACTERES DE LA GLAIRE APRES CLO.	FECONDATION	TERME DE LA GROSSESSE
1-	+ à 37°	-	-	?	Le cycle suivant la prise du Clo.	Acc. à 8 mois $\frac{1}{2}$ Fille = 3 kg. Normale
2-	?	-	-	?	2 cycles après la prise du Clo.	Gros. normale Fille = 3,2 kg. normale par césar. (terme dépassé)
3-	+ à 37°	-	+ Ov. droit	?	Après la prise de Clo.	Gros. normale Acc. Fille = 2,960 kg. Normale. A terme par césar.
4-	+ à 37°	-	-	?	Après la prise de Clo. (2e cure)	Gros. normale Acc. à terme Fille, DCD au bout de 4 j.
5-	+ à 37° avec bouf. chaleur et pollakiurie	-	+ Ov. gauche	Absence de glai- re au 10me j. Glaire abondante et filante au 17e jour.	Le cycle suivant la prise du Clo. (déc. au 27e j.)	FCS au terme de 7 semaines
6-	+ à 37°	+	+ Ov. gauche	?	Non recherchée	
7-	+ 37°2	?	?	?	-	

8-	+ à 36°9	- ?	+ Ov. gauche ?	# # ? ?	- -	
9-	-	-	+ Ov. droit	Absence de glaire le lendemain de la	-	
10-	?	-	-	?	+ 4 cycles après	Grossesse normale au terme de 3 mois (octobre)
11-	- - -	? ? ?	- - -	# ? ? Belle glaire peu abondante	- - + le cycle sui- vant la 3e cure	Grossesse de 5 mois actuel- lement (Octobre 1969)
12-	-	-	+ Ov. droit gauche	Clair abondante 13 j. après la 1er c. de Clo. Cristallise ++	Non recherchée	
13-	?	?	-	?	+ après le Clo.	Grossesse normale. Accouchement à terme. Garçon
14-	?	D 13e et 14e j. du cycle Pas de D à l'ovulation	++ Ov. gauche	?	+ le cycle suivant le Clo. (du 28/3/ 1969)	Grossesse normale 2 mois (Juin)

N° OBS.	HAUSSE DE TEMPERATURE SOUS CLO.	DOULEURS PELVIENNES APRES CLO.	AUGMENTATION DE VOLUME DES OVAIRES	CARACTERES DE LA GLAIRE APRES CLO.	FECUNDATION	TERME DE LA GROSSESSE
15-	-	-	-	?	Non recherchée	
16-	-	?	?	?	Non recherchée	
17-	?	-	+ Ov. droit	Epaisse et assez abondante au 12e jour	-	
18-	-	-	-	?	-	
19-	-	+ Pendant prise Clo.	-	?	+ après la prise du Clo.	Grossesse normale. Fille = 2,7 kg. Terme 8 mois 2/3
20-	?	-	-	?	-	
21-	-	?	?	?	+ après Clo.	FCS probable (6 semaines)
22-	+ à 37°	-	?	?	-	
23-	?	-	-	+ glaire ++ 6 j. après 1er c. Clo.	-	

24-	?	?	?	+ Ov.gauche	?	?	?	?	?	+	après prise Clo. (3e cure)	Grossesse normale Acc. terme Fille = 2,9 kg.
25-	?	?	?	+ Ov.gauche	?					-	-	
26-	?	?	-	+ Ov.gauche	-						+ après prise Clo.	Grossesse normale Accouchement à terme fille accédée de ?
27-	?	?	-	+ Ov.droit au 12e jour	-					-	-	
28-	?	?	?	?	?						+ le cycle suivt prise de Clo.	Grossesse normale Accouchement à terme Fille
29-	-	+ à 36°9	+ j.ovul.	?	?	Col sec 15e j. (2 j.av ^t ovul.)	?	?	?	-	-	
		+ à 36°9	-	-	-		?	?	?	-	-	
		+ à 36°9	-	?	?		?	?	?	-	-	
30-	?	?	?	?	?		?	?	?	-	-	
31-	-	-	?	?	?		?	?	?	-	-	
	-	-	?	?	?		?	?	?	-	-	

N° OBS.	HAUSSE DE TEMPERATURE SOUS CLO.	DOULEURS PELVIENNES APRES CLO.	AUGMENTATION DE VOLUME DES OVAIRES	CARACTERES DE LA GLAIRE APRES CLO.	FECONDATION	TERME DE LA GROSSESSE
32-	-	+ Pendant règles suivant Clo	?	?	-	
	?	-	?	?	+ après prise Clo. (3e cure)	Grossesse normale Accouchement à 8 mois Garçon = 2,6 kg.
33-	?	+ Doul. pelviennes av. règles	+ Ov. droit (gr. prune) caractérist. 15e j. après prise Clo.	Pas de glaire le 15e j. après le 1er c. de Clo.	Non recherchée	
34-	?	+ au mm. ^t des règles	-	Col sec	Non recherchée	
35-	?	-	+ Ov. droit au 18e jour	Col sec sans glaire au 18e j.	- 1e cure en 1968 + après 2 cures de Clo. en 1969 et après curetage	FCS au terme de 5 mois $\frac{1}{2}$
36-	?	?	-	?	+ après prise de Clo.	FCS au terme de 1 mois $\frac{1}{2}$

37-	?	?	?	?	?	+ après 50mg X 4 de Clomid	Grossesse. Acc. à terme Fille = 3,2 kg. Bien portante
38-	?	+ F10 au 17e jour	-	Milligoutte au 17e j., mais fi- lance acceptable	-	-	
39-	+ à 37°2	?	-	?	-	-	
40-	?	-	+ à droite	Epaisse	+ le mois suivant prise du Clomid	Grossesse	
41-	?	?	?	?	Non recherchée		
42-	?	?	?	?	+ après Clo.	Grossesse	
43-	+ à 37°1	-	+ à droite	Peu abondante	-		
44-	?	?	+ Ovaire G.	Glaire épaisse au 17e jour	-		
45-	- - -	?	?	?	+ à la 3e cure	Grossesse normale Garçon = 3 kg	
45-	?	?	-	Filante, abon- dante au 8e j.	+ (2me cure)	Grossesse normale Garçon = 3,06 kg.	

T A B L E A U 2

TROUBLES ENDOCRINIENS

+ signifie grossesse
+ signifie FCS

INSUFFISANCE OESTROGENIQUE	INSUFFISANCE PROGESTERONIQUE	INSUFFISANCE FOLLICULO-LUTEINIQUE	
Cas 3 T. Marie-Thérèse + Cas 8 B. Djema Cas 17 R. Claude Cas 18 G. Claudine Cas 24 P. Ginette Cas 25 M. Josèphe Cas 26 B. Andrée Cas 29 P. Claudine Cas 9 P. Marie-Thérèse Cas 14 F. Anne-Marie + Cas 36 B. Jacqueline + Cas 38 S. Josiane Cas 44 P. Denise Cas 40 D. Marthe + Cas 34 C. Française	Cas 1 P. Jacqueline + Cas 10 E. Eliane + Cas 11 M. Monique + Cas 22 T. Joelle Cas 4 R. Charlette + Cas 2 Y. Gilberte +	Cas 5 R. Andréa + Cas 7 A. Lisette + Cas 19 C. Monique + Cas 13 L. Raymonde + Cas 37 E. Française + Cas 43 R. Jocelyne + Cas 42 B. Marie-Claire + Cas 39 C. Henriette	STERILITE AMENORRHEE ET TROUBLES DES REGLES
	Cas 6 Z. Anna Cas 33 S. Yolande Cas 15 T. Monique	Cas 16 S. Française	

+ HYPER-ANDRO- GENIE OVARIENNE	Cas 20 H. Liliane Cas 27 L. Nicole	Cas 21 G. Nina + Cas 32 C. Maryse + Cas 46 P. Danielle +	Cas 28 B. Jeanne + Cas 45 H. Marie-Frang. +	STERILITE
+ HYPER-ANDRO- GENIE SURRENA- LIENNE	Cas 35 D. Colette +	Cas 41 V. Christiane		TROUBLES DES REGLES
		Cas 30 F. Claude Cas 31 J. Joséphine		STERILITE
HYPER-ANDRO- GENIE OVARIENNE ISOLEE : Cas 23		Cas 12 L. Josette		AMENORRHEE II
D. Dominique				STERILITE

5°- ÉTUDE DES RÉSULTATS.

(A)

I)- 29 patientes ont consulté pour Stérilité I.

- 12 femmes présentaient une insuffisance oestrogénique isolée : cas 8 - 9 - 14 - 17 - 18 - 25 - 26 - 29 - 36 - 38 - 40 - 44.

Parmi elles, 4 grossesses ont été obtenues dont 1 FCS (Cas soulignés).

- 2 femmes présentaient une insuffisance oestrogénique associée à une hyperandrogénie à prédominance ovarienne : cas 20 - 27.

Il n'y a pas eu de grossesse.

- 1 femme présentait une insuffisance oestrogénique associée à une hyperandrogénie surrénalienne: cas 35.

1 grossesse s'est déroulée, mais malheureusement s'est terminée par 1 FCS au terme de 6 semaines.

- 5. présentaient une insuffisance progestéronique : cas 1 - 2 - 4 - 10 - 11.

Il y a eu 5 grossesses.

- 2 présentaient une insuffisance progestéronique + une hyperandrogénie ovarienne : cas 21 - 32.

Il y a eu 2 grossesses, dont 1 FCS.

- 2 présentaient une insuffisance progestéronique + une hyperandrogénie surrénalienne : cas 30 - 31.

Pas de grossesse.

- 3 présentaient une insuffisance folliculo-lutéinique : cas 5 - 39 - 43 .

On a obtenu 1 grossesse qui s'est terminée par 1 FCS.

- 1 présentait une insuffisance folliculo-lutéinique + une hyperandrogénie à prédominance ovarienne : cas 28.

Il y a eu grossesse.

- 1 présentait une hyperandrogénie ovarienne isolée : cas 23.

Il n'y a pas eu de grossesse.

Soit au total 14 grossesses, dont 4 FCS, pour 29 femmes atteintes de stérilité I.

II)- 10 patientes ont consulté pour stérilité II.

Parmi elles :

- 2 cas d'insuffisance oestrogénique : n° 3 - 24, avec 2 grossesses.

- 1 cas d'insuffisance progestéronique : n° 22, sans grossesse obtenue.

- 1 cas d'insuffisance progestéronique + hyperandrogénie ovarienne : n° 46, avec 1 grossesse.

- 5 cas d'insuffisance folliculo-lutéinique : n° 7 - 13 - 19 - 37 - 42, dont 4 grossesses.

- 1 cas d'insuffisance folliculo-lutéinique + hyperandrogénie ovarienne : n° 45, avec grossesse.

Soit au total 8 grossesses sur 10 patientes.

III)- Si l'on additionne les cas de stérilité I et II, on obtient, sur 39 patientes :

22 grossesses, dont 4 FCS,

soit un pourcentage de grossesses de 56 % avec 20 % de FCS, soit environ $\frac{1}{2}$ succès.

Si l'on tient compte de tous les cas traités (quelques malades ne sont pas revenues après le traitement), on parvient au total de 51 malades. Le pour-

centage s'abaisse alors à 43 %.

On constate que c'est dans les cas d'insuffisance folliculo-lutéinique que les meilleurs résultats sont obtenus :

6 grossesses + 1 FCS parmi 10 patientes, ainsi que dans les cas d'insuffisance progestéronique pure :

7 grossesses + 1 FCS parmi 11 patientes.

Par contre, dans les insuffisances oestrogéniques isolées, les résultats sont moins bons :

5 grossesses + 2 FCS parmi 17 patientes.

Par ailleurs, le taux de grossesse obtenue est plus élevé dans les stérilités secondaires que dans les primaires :

$\frac{8}{10}$ dans les stérilités II,

$\frac{14}{29}$, soit $\frac{5}{10}$ pour les stérilités I.

Au total, parmi les 22 grossesses qui se sont développées à la suite du traitement par le Clomiphène :

nous en comptons 14 après la prise des comprimés :

- 8 grossesses après la 1ère cure (cas 3 - 13 - 19 - 21 - 26 - 36 - 37 - 42), dont 2 FCS précoces à 6 semaines (21 - 36) ;
- 2 grossesses après la 2me cure (cas 4 - 46) ;
- 4 grossesses après la 3me cure (cas 24 - 32 - 35 - 45) dont 1 FCS précoce (35).

Le cycle suivant la prise du Clomiphène, se sont développées 6 grossesses (cas 1 - 5 - 11 - 14 - 28 - 40), dont 1 FCS au terme de 7 semaines (5).

Enfin, il y a eu 1 grossesse 2 cycles après la prise

du produit (cas 2) et une dernière 4 cycles après (cas 10).

Ainsi, dans les stérilités par troubles endocriniens mineurs, la fréquence des grossesses obtenues après Clomiphène est indiscutablement élevée. Nous avons remarqué les cas 1 - 5 - 11 - 45, chez lesquels une conception a eu lieu et qui avaient présenté des réactions excessives (anovulation prolongée ou ovulation retardée) à une oestrogénothérapie. Or, quel que soit le mécanisme d'action primitif du Clomiphène, personne ne nie qu'il détermine une libération forte de gonadotrophines. Si les gonadotrophines du sujet sont si aisément supprimées par la folliculine, c'est sans doute que le tonus des centres hypothalamo-gonadotropes est faible. Il est donc particulièrement justifié de stimuler ceux-ci grâce au Clomiphène.

Ainsi, une oestrogénothérapie brève, par exemple 50 γ d'éthinyl-oestradiol par jour, pendant sept jours à partir du 4^{me} ou 5^{me} jour du cycle, pourrait permettre de déterminer, lorsque le retard de l'ovulation dépasse sept jours, les cas de stérilités justiciables d'un traitement par le Clomiphène, même si les dosages de base sont normaux.

Peut-être également les insuffisances folliculiniques avec taux élevé de Prégnandioli constituent-elles une indication privilégiée (cas 26)/467.

IV)- Actuellement, 13 femmes ont accouché à terme de 13 enfants : 9 de sexe féminin, 4 de sexe masculin.

Cependant, 2 enfants ont décédé, l'un au 4^{me} jour, l'autre peu après la naissance. Dans le premier cas, les causes du décès sont inconnues (cas 4). Dans le deuxième (cas 26), l'autopsie a montré l'existence d'une atrésie segmentaire colique droite, ce qui est un fait bien troublant étant donné que la littérature rapporte quelques cas d'anomalie congénitale

chez les enfants nés de mères traitées par le Clomiphène.

Les poids à la naissance des enfants bien portants sont les suivants : 3.000 g - 3.200 g - 2.960 g - 2.700 g - 3.200 g - 3.000 g - 2.600 g - 2.800 g - 3.060 g.

(B)

4 patientes ont consulté pour aménorrhée II :
cas 6 - 12 - 16 - 33.

Les règles sont survenues dans les 4 cas après la prise du Clomiphène.

1- Dans le 1er cas, il s'agit d'une aménorrhée II à la suite d'un accouchement avec suites de couches normales, puis d'une spanioménorrhée, chez une femme de 33 ans :

La 1ère cure de Clomiphène reste sans effet.

La 2ème cure de Clomiphène (50 mg x 5 j.) est suivie d'un décalage thermique 14 jours après la prise et de règles.

Par la suite, la patiente n'est pas revenue.

2- Le deuxième cas est une aménorrhée II survenue après une spanioménorrhée chez une femme de 23 ans.

Après la prise de 50 mg x 5 j. de Clomiphène, on assiste au bout de 15 jours à un décalage de la température, suivi de règles normales.

La patiente n'est pas revenue par la suite.

3- Le troisième cas est une aménorrhée II survenue après les premières règles qui ont eu lieu à 16 ans.

50 mg X 5 j. de Clomiphène montrent un décalage thermique 20 jours après la prise, puis des règles après 16 jours de phase hyperthermique : au 9me

jour de la phase hyperthermique, le Prénandiol = 8 mg/24 h. et $O_1 + O_2 + O_3 = 25 \text{ } \gamma / 24 \text{ h.}$

Après ses règles ovulatoires, l'aménorrhée s'installe à nouveau. On tente alors une deuxième cure de Clomiphène qui reste sans effet. L'aménorrhée persiste.

4- Dans le quatrième cas, il s'agit d'une aménorrhée II associée à une galactorrhée survenue spontanément chez une femme de 20 ans.

50 mg x 5 j. de Clomiphène sont suivis de règles (25 jours après la prise du produit).

Le mois suivant : cycle ovulatoire de 33 jours (9 jours de phase hyperthermique faible), puis cycle ovulatoire de 66 jours (10 jours de phase hyperthermique imparfaite).

Donc les cycles s'allongent. La galactorrhée n'a pas été modifiée. Cependant, on revoit la patiente peu après : elle est alors enceinte.

Au total, chez ces 4 femmes, la prise du Clomiphène a provoqué des règles ovulatoires.

Quant au résultat à distance, il est nul dans le troisième cas, non précisé dans les 1er et 2me cas, les patientes n'étant pas revenues, et excellent dans le 4me cas, la patiente ayant eu après le traitement 3 ovulations successives, la dernière étant suivie d'une grossesse.

Le test au Clomiphène doit prendre sa place parmi les explorations d'une aménorrhée, en raison de sa commodité d'emploi. Il explore vraisemblablement la réceptivité des centres diencéphaliques qui sont ou non susceptibles d'être tirés de leur assoupissement.

En effet, dans le cas particulier des aménorrhées à GUT normales, tout se passe comme si les centres hypothalamiques modifiés par la maladie causale (par exemple un déséquilibre psychologique) étaient freinés par un taux très faible d'oestrogènes;

le Clomiphène, en créant une hypo-œstrogénie plus importante encore, obligerait l'hypothalamus à réagir.

A ce propos, on peut considérer que l'effet favorable, quoique inconstant, du Clomiphène dans les aménorrhées psychogènes plaide pour une action primitive sur l'hypothalamus, car on comprendrait difficilement qu'une modification du fonctionnement de l'ovaire puisse guérir une altération psychogène des centres diencephaliques (46).

(C)

Une cure de Clomiphène à raison de 50 mg/jour pendant 5 jours a été pratiquée chez 3 femmes ayant consulté pour troubles des règles.

1- Dans le premier cas (n° 15), il s'agit d'une femme de 22 ans qui consulte pour ménorragie.

Elle a des cycles courts, des règles abondantes et longues.

On trouve une insuffisance lutéale.

Après la cure de Clomiphène, les règles ont diminué de longueur et ont été d'abondance normale ; le cycle a été ovulatoire et de 28 jours.

2- Dans le deuxième cas (n° 34), il s'agit de poly et hyperménorrhée, chez une femme ayant une insuffisance folliculinique et hyperandrogénique à prédominance surrénalienne.

Les cycles sont quelquefois anovulatoires.

Après la quatrième cure de Clomiphène, les règles diminuent de longueur et l'élimination hormonale est plus importante.

3- Le troisième cas (n° 41) est celui d'une femme de 27 ans, ayant des cycles irréguliers de 30 à 90 jours et qui consulte pour des métrorragies lors d'un cycle anovulatoire (de 9 semaines).

Après 50 mg pendant 5 jours de Clomiphène, on obtient des règles ovulatoires (cycle de 33 jours), mais par la suite la courbe de température reste irrégulière et basse pendant trois mois.

6°- EFFETS SECONDAIRES.

Dans cette étude, le Clomiphène a été donné à des doses faibles : 50 mg ou 100 mg par jour et par cure de 5 jours, au début du cycle menstruel : le plus souvent à partir du 4^{me} ou 5^{me} jour, quelquefois au 7^{me} jour dans les cycles longs.

1- On a remarqué que pendant la prise des comprimés, il y avait dans certains cas une élévation de la température.

Ceci a été observé chez 11 femmes, alors que la température est restée basse chez 11 autres femmes.

Dans les 24 cas restants, la température n'a pas été notée pendant la prise même des comprimés.

2- La glaire cervicale réagit de façon assez variable à la prise du Clomiphène.

Elle a été complètement supprimée chez 8 femmes, simplement diminuée chez 5 femmes, et normale et non modifiée chez 4 femmes.

Dans les 29 cas restants, l'état de la glaire au niveau du col n'a pas été noté, car la malade n'a pas été vue à la date correspondant à l'ovulation.

3- Quelques femmes ont signalé des douleurs pelviennes :

1 pendant la prise des comprimés ;

4 après la prise des comprimés dont 1 le jour du décalage thermique ;

2 pendant les règles.

21 femmes n'ont pas eu de douleurs pelviennes, et cela n'a pas été noté chez les 17 autres patientes.

4- On a enregistré une augmentation de volume des ovaires (de la taille d'une noix à une grosse prune) chez 17 femmes, avec consécutivement des douleurs pelviennes chez 3 d'entre elles.

Le volume ovarien est resté normal chez 17 autres femmes. Il n'a pas été noté chez les 12 patientes restantes.

Ce sont des hypertrophies ovariennes qui régressent généralement assez rapidement.

Des "kystes ovariens" provoqués par le Clo-miphène ont été signalés par les premiers auteurs qui utilisaient le produit à une posologie plus élevée ou plus prolongée.

Chez une malade traitée par GRANT, la rupture d'un kyste lutéinique a provoqué un hémopéritoine étendu ayant nécessité une intervention (17).

Il apparaît que l'hyperplasie ovarienne et la formation de kystes lutéiniques tendent à être proportionnelles à la dose utilisée, étant plus fréquents aux doses plus élevées et dans les traitements plus prolongés, comme c'était le cas dans les premières études (GREENBLATT (4-5)).

5- Les autres effets secondaires rencontrés que l'on trouve dans la littérature sont les suivants :

- Les symptômes visuels sous forme de vision brouillée ou de taches qui disparaissent en quelques jours après l'arrêt du traitement.

Ces symptômes paraissent dus à l'intensification et à la prolongation de la persistance des impressions lumineuses sur la rétine.

- Les symptômes vaso-moteurs qui rappellent les "bouffées de chaleur" de la ménopause ; ils ne

sont pas graves et disparaissent à l'arrêt du traitement.

• D'autres symptômes, relatés moins fréquemment en cours de traitement : nausées ou vomissements, augmentation de la tension nerveuse, dépression, vertiges, insomnies, maux de tête, sensibilité mammaire, pollakiurie ou polyurie, chute de cheveux lors des traitements prolongés.

• On a observé une rétention de la Bromo-sulfonephthaléine supérieure à 5 % chez 32 malades sur 141, chez lesquelles elle a été mesurée. Cette rétention n'était pas très importante, sauf dans les cas d'administration prolongée et continue du produit ou en cas de maladie hépatique préexistante au traitement.

• Enfin, on a signalé des anomalies à la naissance chez 28 nouveau-nés sur 1.450 grossesses obtenues chez des mères traitées par le Clomiphène.

• Par ailleurs, peuvent survenir des grossesses gemellaires ou multiples chez des femmes traitées (38-44).

Dans notre étude, 1 femme s'est plainte de vision brouillée une journée pendant la prise des comprimés ; une autre patiente a signalé des bouffées de chaleur et une pollakiurie pendant la prise des comprimés à la troisième cure.

Nous n'avons pas eu de grossesse gémellaire, mais par contre il y a eu 4 FCS sur 22 grossesses, et, sur 11 enfants nés à terme, 2 sont décédés : chez l'un, la cause du décès est inconnue ; chez l'autre, l'autopsie a révélé l'existence d'une anomalie congénitale, d'une part, et d'une surcharge glycogénique du foie et du coeur, d'autre part (Le père et la mère de l'enfant ayant chacun néanmoins des antécédents diabétiques).

C h a p i t r e VI

MODE D'ACTION

Le citrate de Clomiphène provoque une hypooestrogénie et, par là, une augmentation de l'excrétion des gonadotrophines hypophysaires qui stimulent la maturation et l'activité endocrinienne du follicule ovarien, puis le développement et le fonctionnement ultérieur du corps jaune.

La stimulation hypophysaire est mise en évidence par l'augmentation de l'excrétion urinaire des gonadotrophines et par la réponse de l'ovaire.

L'augmentation du prégnandiol et des stéroïdes urinaires apprécie la stimulation ovarienne.

Les critères d'ovulation sont : l'excrétion urinaire du prégnandiol, correspondant à un décalage thermique, un endomètre sécrétoire et surtout la survenue d'une grossesse.

Deux mécanismes d'action ont été évoqués :

I/- Le premier est que le Clomiphène agirait directement sur l'ovaire sans intervention hypophysaire. Pour SMITH (18), l'action primaire du produit est une stimulation directe de la biosynthèse ovarienne des oestrogènes avec stimulation ultérieure de l'hypophyse due, soit à un métabolisme pré-ovulatoire de la sécrétion oestrogénique, soit à une privation oestrogénique. Dans ce cas, l'ovulation elle-même doit être considérée comme une action secondaire.

II/- Le deuxième mécanisme qui fait intervenir la libération des gonadotrophines hypophysaires est, à l'heure actuelle, le plus vraisemblable :

1- Le Clomiphène détermine une libération de LH (28 - KELLER).

Lors des premières expériences à fortes doses et en traitement prolongé, il a provoqué la constitution de kystes lutéiniques de l'ovaire.

Le citrate de Clomiphène, doué d'un pouvoir hypo-oestrogénique, agit directement sur l'hypothalamus et en particulier sur l'éminence médiane et sa partie antérieure qui réagit en sécrétant des Gonadotrophins Releasing Factors entraînant la libération par l'antéhypophyse des gonadostimulines (IGARASHI - 21).

2- Le Clomiphène fait sécréter par l'hypophyse des gonadotrophines d'action FSH qui engendrent un développement folliculaire (DICKY - 24).

En effet, un développement folliculaire complet et non excessif est nécessaire pour que puissent se produire une ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant.

Lorsque le nombre de follicules ovariens développés est trop élevé, l'ovaire devient plus sensible à l'hormone lutéinisante, qu'elle soit endogène (LH) ou d'apport exogène (HCG), et la formation rapide d'un "kyste de l'ovaire" en est la conséquence. Ce "kyste" n'est en réalité que la lutéinisation des différents follicules venus à maturité.

Il faut donc particulièrement surveiller le volume ovarien pendant le traitement et éviter un apport exogène d'HCG sur des ovaires qui ont tendance à augmenter de volume.

On ne peut apprécier la sécrétion oestrogénique des follicules par l'étude de la glaire cervicale, car l'état du col après Clomiphène est des plus variables :

- tantôt la glaire est supprimée,
- tantôt simplement diminuée,
- tantôt normale.

Aussi, il faut souligner le rôle très important du sperme du mari : s'il est très bon, la diminution de la perméabilité du mucus cervical est sans importance ; dans le cas inverse, une des explications de l'absence de grossesse tient peut-être à la difficulté de l'ascension spermatique.

C O N C L U S I O N S

Un traitement par le citrate de Clomiphène est indiqué devant toute insuffisance ovarienne pouvant être attribuée à une insuffisance de stimulation par l'hypothalamus de la fonction gonadotrope hypophysaire.

Devant une insuffisance hormonale ovarienne ne faisant pas sa preuve, à condition qu'elle ne s'accompagne pas d'inflammation pelvienne, une tentative de traitement par le Clomiphène est justifiée.

Toute cure de Clomiphène ne doit être entreprise que sous certaines conditions bien établies et doit faire l'objet d'une surveillance clinique stricte et bien précise.

Le Clomiphène rentre dans le cadre des médications correctrices de certains troubles endocriniens à l'origine de stérilité, d'anovulation ou d'anomalies menstruelles.

VL & PENNIS D'IMPRIMER :

La Recteur
de l'Académie de Paris,
R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,
G. BROUET

Le Président
de la thèse,
R. MERGER

B I B L I O G R A P H I E

- 1- HÖLTKAMP D.E. et coll.- Effect of Chloramiphen
on fertility and ovulation.- Fed. Proc., 1961,
20, 419.
- 2- BARNES L.E. et MEYER R.K.- Effects of ethamcxythri-
phetol MRL 37 and Clomiphene in reproduction of
rats.- Fertil. and Steril., Sept.-Oct. 1962,
12, 472.
- 3- GREENBLATT et coll.- Induction of ovulation with
MRL 41.- J.A.M.A., 1961.
- 4- GREENBLATT R.B.- Chimical induction of ovulation.
Fertil. and Steril. 1961, 12, 402.
- 5- GREENBLATT R.B., ROY C. et MALESH V.B.- Induction
of ovulation.- Amer. J. Obstet. Gynec., 1 Oct.
1962, 84, 7, 900-912.
- 6- KAISER I.H.- Pregnancy following Clomiphene induced
ovulation in Chiari-Frommel syndrome".- Amer. J.
Obst. Gyn., 1963, 87, 149.
- 7- PAYNE S. et KAROW W.G.- The use of Clomiphène in
the treatment of infertility due to ovarian
dysfunction.- West J. Surg., 1963, 71, 263-65.
- 8- WITTELOW (M.J.) - Clomiphene citrate. Never
aspects of its use in prevention and treatment
of infertility.- Fertil. and Steril. 1963, 14,
5, 540-46.
- 9- CHARLES D., BARR W. et MAC EVAN H.P.- The use of
Clomiphène indysfunctional bleeding due to

endometrial hyperplasia.- J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. 1964, 66.

- 10- VORYS N., GANTT C., HAMWI G.J., COPELAND W.E. et ULLERY J.C.- Clinical utility of chemical induction of ovulation.- Amer. J. Obstet. Gynec., 15 Fév. 1964, 88, 4, 425.
- 11- ZANDER J., BUNTRU G.- Stimulierung der ovarialfunktion dure Chlomiphene franen ohne natürliche ovulation.- Gebwrtsh-u-Fraunheik., oct. 1963, 10, 871-890.
- 12- WALL J.A. et coll.- The effects of Clomiphene citrate on the endometrium.- Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 93, 842-49.
- 13- PILDES R.B.- Induction of ovulation with Clomiphene citrate.- Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 91, fév. 466-79.
- 14- JONES et MORAES-RUEHSEN - Clomiphene citrate for improvement of onirian function.- Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 99, 6, 814-828.
- 15- CHARLES, BARR, BELL, FOTHERLY et LORAINÉ - Clomiphene in the treatment of oligomenorrhœa and amenorrhœa.- Amer. J. Obstet. Gynec., Août 1963, 83, 7, 913-921.
- 16- VOEGEL et coll.- Expérimentation clinique avec un inducteur de l'ovulation : le citrate de Clomiphène.- Méd. et Hyg. (689), 526-29.
- 17- GRANT A., AUST N.Z.- The treatment of ovulatory defects with Clomiphene.- J. Obst. Gynec. 1966, 6, Nov., 327-30.
- 18- SMITH O.W.- Chemical induction of ovulation.- J.A.M.A., Jan. 1962, 179, 99-100.
- The effect of Clomiphene on oestrogen secretion and metabolism.- Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 94 (3), 440-3.

- 19- BRET A.J. et COIFFARD P.- Déclenchement de l'ovulation par le Clomiphène.- Gyn. Obst. Paris 1964, T. 63, n° 4, p. 489-518.
- 20- BRET J. et COIFFARD P.- Le déclenchement de l'ovulation par le Clomiphène.- Vie Méd., 48, 58, Nov. 1967.
- 21- IGARASHI et coll.- Mode and site of action of Clomiphene.- Amer. J. Obstet. Gynec. 1967, 97, 1, 120-123.
- 22- WHITELAW M.J.- Clomiphene citrate : experience with 217 patients.- Fertil., Steril., 1966, 17, 584.
- 23- BISHOP P.M.- Clinical effects of Clomiphene.- Proc. Roy. Soc. Med. 1965, 58, Nov., 905-906.
- 24- DICKEY R.P. et coll.- Observations on the mechanism of action of Clomiphene.- Fertil., Steril. 1965, 16, 4, 485-94.
- 25- JOHNSON J.E. et coll.- The efficacy of Clomiphene citrate for induction of ovulat. A controlled study.- Int. J. Fertil. 1966, 11, 265-70.
- 26- TSUYUGUCHI M.- Induction of ovulation with Clomiphene.- J. Jap. Obst. Gynec. Soc., 1967, 14, 3.
- 27- LORRAINE J.A.- The effect of Clomiphene on hormone excretion in human subjects.- Proc. Roy. Soc. Med., 1965, 59, 25.
- 28- KELLER P.J. et coll.- Experimentelle untersuchungen uber die wirkungsweise von Clomiphen.- Gynaecologia 1968, 165(2), 192-4.
- 29- BRET A.J. et COIFFARD P.- La stimulation des ovaires sous l'influence du Clomiphène. Dosages hormonaux.- Gynec. Obstét., 1965, 64 (5), 599-610.

- 30- ANCLA M. et DE BRUX J. et BRET J.- Action du Clomiphène sur l'endomètre. Etude au microscope optique et électronique.- Gynéc., Obst., 1965, 64 (5), 611-20.
- 31- ALBEAUX-FERNET. - Le Déclenchement de l'ovulation. - 19e année, 1966, p. 166-71.
- 32- GHNASSIA J.P. et MAUVAIS-JARVIS P.- Le point actuel sur l'induction de l'ovulation.- Rev. Méd., 1967, (22), 1039-1103.
- 33- BRICAIRE H. et coll.- Les inducteurs de l'ovulation.- Rev. Prat., 1965, 15, (15), 2012-15.
- 34- NETTER A. et MILLET D.- Les traitements de l'anovulation.- Actualités endocrinologiques, 1968, 9e série, 159-69.
- 35- NETTER A., LAMBERT A. et SALOMON Y.- Traitement de l'aménorrhée d'origine neuro-hypophysaire.- Assises Méd., 1968, 26, (2), 106-9.
- 36- SALOMON Y.- Le Clomiphène.- Gaz. Méd. Fr., 1966, 73, (24), 193-99.
- 37- SALOMON-BERNARD Y.- Indications techniques et danger des nouveaux inducteurs de l'ovulation.- Prog. Méd. 1968, 96, 245-64.
- 38- BELAÏSH J.- Provocations des grossesses gémellaires.- Vie Méd., 1966, 47, 2 Mai, 71-88.
- 39- BELAÏSH J.- Ve Congrès mondial de Fertilité et Stérilité.- Presse Méd. 1966, 74, (49), 2555-57.
- 40- BERNARD I.- La stimulation de l'ovulation.- Bordeaux, Immex 1967, (4), 343-59.
- 41- BERNARD I.- Les aménorrhées hypothalamo-hypophyso-ovariennes.- Bordeaux Méd. 1968, (1), (5), 963-68.

- 42- VAGUE J. et BLANC B. (Marseille) - Les aménorrhées par malformations ovariennes.- Assises Méd., 1968, 26, (2), 92-101.
- 43- PELLEGRINI G. et PIOTTI L.E.- Les effets cliniques et biologiques du Clomiphène sur l'aménorrhée secondaire hypothalamique.- Actualités Endocrin., 1968, 9e Série, 171-86.
- 44- Presse Médicale, 1965, 73, (46), 2654. Pilules anovulatoires et grossesses multiples.
- 45- SCHREIBER E. et coll.- Studies with 14 C Labelled Clomiphene citrate.- Clin. Res., 1966, 14, 287.
- 46- J. BELAÏSCH - Thérapeutique par le Clomiphène.- C.R. de la Soc. Franç. de Gynéc., Janv. 1969, n° 1, 25-39.
-

